

UNIVERSITÉ DE NANCY

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1921-1922

N° 67

HEXAMÉTHYLÈNETÉTAMINE

OU

UROFORMINE

AU POINT DE VUE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE
ET PHARMACEUTIQUE



THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Nancy
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 20 janvier 1922

PAR

G. BEYTOUT

Pharmacien de 1^{re} classe,
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Officier de l'Instruction Publique,
Né à Chamboulive (Corrèze), le 8 mai 1868.

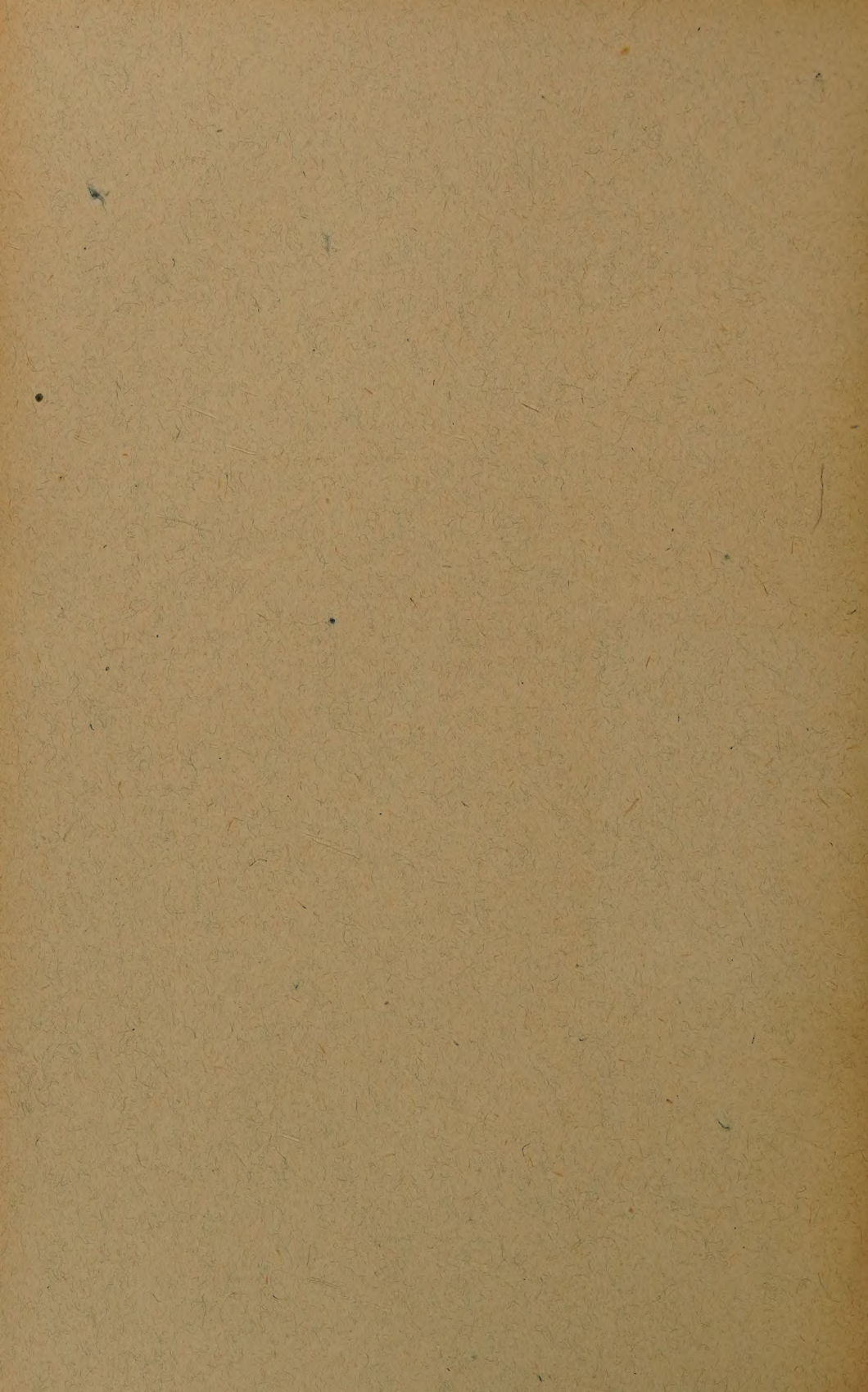
Examineurs de la thèse.	{	MM. FAVREL	Président.
		DOURIS	Juges.
		PASTUREAU	

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1922



1922

UNIVERSITÉ DE NANCY - FACULTÉ DE PHARMACIE

DOYEN : M. BRUNTZ, *, , I , *.

ASSESSEUR : M. FAVREL, *, I .

PROFESSEURS

MM. FAVREL *, I 	Chimie organique.
GRÉLOT *, I  , *	Pharmacie galénique.
BRUNTZ *,  , I  , *	Matière médicale.
DOURIS  , déc. étr. *	Analyse chimique et Toxicologie.
HOLLANDE 	Bactériologie.
PASTUREAU *, 	Pharmacie Chimique.
SEYOT *,  , 	Histoire naturelle.

AGRÉGÉ LIBRE

M. GIRARDET I 	Chimie et Toxicologie.
---	------------------------

CHARGÉS DE COURS

MM. FAVREL *, I 	Chimie minérale et Minéralogie.
GRÉLOT *, I  , *	Hydrologie.
DOURIS  , déc. étr. *	Chimie biologique.
HOLLANDE 	Zoologie.
VERNIER 	Hygiène.
PILLOT I 	Physique.
BUSQUET I 	Pharmacodynamie.
X.....	Législation et Déontologie.

CONSERVATEUR DES COLLECTIONS

M. VOGT I  , *

CHEFS DE TRAVAUX

MM. CORDEBARD  , 	Chimie, Analyse chimique, Toxicologie.
VOGT I  , *	Micrographie.
GILLOT 	Pharmacie.
VERNIER 	Microbiologie et Parasitologie.
PILLOT I  , chargé des trav.	Physique.

PRÉPARATEURS

MM. STEJMETZ.....	Matière médicale.
CUISINIER.....	Chimie.
COLIN.....	Analyse chimique et Toxicologie.
BERNARD.....	Pharmacie chimique.
JACQUOT  , méd. épid.....	Travaux pratiques de Chimie.
ROBERT.....	Pharmacie galénique.

A M. LE PROFESSEUR FAVREL

A M. LE PROFESSEUR PASTUREAU

Hommage respectueux et reconnaissant.

A M. LE PROFESSEUR DOURIS

*Dont la bienveillance sans bornes m'a
encouragé d'abord, puis guidé et con-
seillé dans ce travail, j'adresse mes
remerciements bien sincères et y joint
l'assurance de mes sentiments affectueu-
sement reconnaissants.*

HEXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE ou UROFORMINE

au point de vue chimique, physiologique et pharmaceutique.

PLAN

	Pages
INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	12
CHAPITRE I. — GÉNÉRALITÉS SUR L'HEXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE OU UROFORMINE.	13
Mode de formation.	13
Préparation	15
Propriétés	16
Essai	17
Incompatibilités	17
Action physiologique	18
Toxicité	20
CHAPITRE II. — ÉTUDE CHIMIQUE	22
Hydrate	22
Hydrogénation de l'hexaméthylènetétramine.	23
Oxydation de l'hexaméthylènetétramine.	26
CHAPITRE III. — DÉRIVÉS HALOGÉNÉS ET SELS DE L'UROFORMINE.	30
Dérivés halogénés.	30
Sels dérivés des acides minéraux.	32
Dosage de l'hexaméthylènetétramine (uroformine) dans ses sels.	36
Sels doubles de l'hexaméthylènetétramine (uroformine) avec les métaux alcalins ou alcalinoterreux.	36
Sels doubles d'hexaméthylènetétramine (uroformine) et des métaux lourds.	37
Sels doubles d'hexaméthylènetétramine et des sels instables.	38
CHAPITRE IV. — COMBINAISONS MERCURIQUES DE L'UROFORMINE	40
Généralités sur les combinaisons mercuriques	40
Chloromercurates d'hexaméthylènetétramine	41
Iodomercurates d'hexaméthylènetétramine.	44
Autres combinaisons mercuriques	45
Sulfate double de mercure et d'uroformine	45
Combinaisons de l'uroformine avec les sels organiques de mercure	46
Cyanure double de mercure et d'uroformine.	46
Acétate double de mercure et d'uroformine	46

CHAPITRE V. — SELS D'HÉXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE DÉRIVÉS DES ACIDES ORGANIQUES	48
Sels d'hexaméthylènetétramine des acides organiques	48
Combinaisons d'hexaméthylènetétramine et des sels de sodium d'acides organiques	51
CHAPITRE VI. — DÉRIVÉS SUSCEPTIBLES DE RÉACTIONS DIVERSES DONNANT LIEU A LA DESTRUCTION DE LA MOLÉCULE. L'UROFORMINE ENVISAGÉE COMME AGENT DE SYNTHÈSE.	53
Halogénoalcoylates d'hexaméthylènetétramine	53
Propriétés des halogénoalcoylates d'hexaméthylènetétramine	57
Combinaisons moléculaires avec d'autres dérivés halogénés	61
CHAPITRE VII. — COMBINAISONS DE L'HÉXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE AVEC DES COMPOSÉS PHÉNOLIQUES	62
Combinaisons de l'uroformine avec les monophénols	62
Combinaisons de l'uroformine avec les polyphénols	65
Combinaisons de l'hexaméthylènetétramine avec les acides phénols . .	66
CHAPITRE VIII. — FORMULE ET CONSTITUTION DE L'HÉXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE	69
Poids moléculaire. Formule brute	69
Constitution	70
CONCLUSIONS	73

INTRODUCTION

On a déjà beaucoup écrit sur l'hexaméthylènetétramine; cela tient, d'une part, à la constitution bien spéciale de ce corps et, d'autre part, à son incomparable activité chimique.

Sans avoir la prétention de faire une bibliographie complète à ce sujet, je chercherai à faire ressortir ce qui a trait au côté pharmaceutique de ce corps et signalerai en passant les dérivés employés en pharmacie.

Amené par des circonstances nées de la guerre à préparer industriellement l'hexaméthylènetétramine en France, alors qu'aucune fabrique de ce produit n'y existait auparavant, j'ai dû, depuis 7 ans, étudier certains dérivés peu ou pas connus, et c'est le résultat de ces modestes travaux que l'on trouvera plus loin.

Mais tout d'abord je voudrais bien vider la question d'appellation usuelle de ce produit... En 1860, BUTLEROW, chimiste polonais, élève de Wurtz, fit connaître le corps qui nous occupe et lui donna, à cause de sa composition, le nom d'hexaméthylènetétramine. Ce ne fut que beaucoup plus tard, vers 1894, que TRILLAT et BARDET, en reprenant les études des composés formolés, firent connaître les propriétés thérapeutiques de ce corps et lui donnèrent le nom de FORMINE, nom qui fut déposé, puis exploité, trop discrètement sans doute, par une maison de droguerie française.

Mais je m'aperçois que je m'inspire par trop d'un article paru récemment (1) et dont l'auteur, M. le Docteur HELME, résume magistralement la façon dont les Allemands nous imposaient des dénominations à leur convenance... et à leur profit.

(1) *Progrès Médical*, n° 21, 25 Mai 1921.

On me permettra de reproduire la partie de cet article relative à ce baptême.

« ... Les résultats des essais de Bardet et Trillat furent encourageants, et des notes communiquées par les deux Français aux diverses Sociétés étaient pleines de promesses. Cependant, notre public ne mordit pas. Une maison de droguerie tenta bien sans grand enthousiasme, de faire connaître l'arme nouvelle, mais peine perdue : peut-être aussi le travail français, présenté par deux Français et concernant un corps d'origine française, avait-il le tort de ne point venir de l'étranger. Toujours est-il que bientôt la formine retombait dans la fosse aux oublis.

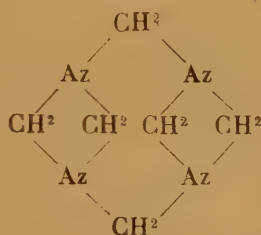
« Mais l'effort de MM. Bardet et Trillat ne devait pas être perdu pour tout le monde. Quelque temps après nos compatriotes, l'Allemand Nicolaïer et ses élèves reprennent l'étude de la formine. Ils commencent par la débaptiser et lui donner le nom d'Urotropine? De son côté, une grande maison d'Outre-Rhin a soin de déposer, dans le monde entier, comme marque commerciale, le nouveau nom donné à la formine. Ce mot que nous répétons sans méfiance, ne croyant y voir qu'un vocable scientifique, n'est autre qu'une marque de fabrique allemande. Chaque fois que nous l'écrivons, nous servons l'Allemagne à notre dam. Nous n'étions d'ailleurs pas autrement fautifs d'être si mal renseignés. Ne voyons-nous pas que le Sacro-Saint Codex ce répertoire officiel de la pharmacopée française, désigner lui-même la formine française sous le nom d'Urotropinum (1) ».

« Certes, je n'ai rien à reprocher aux rédacteurs de l'antique Codex; on peut bien toutefois s'étonner que, faute d'information, ils aient en quelque sorte consacré une marque allemande dans leurs colonnes officielles; et ceci après la guerre de dévastation dont nous fûmes victimes ».

« Cependant, ne croyez pas que je dise ces choses pour désobliger quiconque. Mon intention est autre. Je veux simplement attirer l'attention sur la vigilance active de nos rivaux et sur notre molle insouciance. C'est à ce titre que les considérations qui suivent m'ont paru dignes d'intérêt et fertiles en enseignements.

« Quand l'élève de Wurtz crée la formine, il ne fait pas autre

chose que de souder six groupements de méthylène à quatre atomes d'azote ammoniacal ($6\text{CH}^2 + 4\text{Az}$), et il nomme le corps ainsi obtenu hexaméthylènetétramine, pour rappeler à la fois les molécules entrant dans la combinaison et leur nombre. Ce qui frappait dans ce composé, obtenu avec les corps les plus simples de la chimie organique, c'était son architecture si compliquée, si variée, que l'on sent mal soudée et qui devra par la suite, s'écrouler facilement ou se prêter à de nombreuses substitutions.



« Il y avait là quelque chose d'original qui n'avait pas échappé à nos Français, mais qui intéressa davantage encore nos rivaux allemands. Sans tarder, ils entrent en action: voyons-les à l'œuvre.

« Dans chaque usine, chez eux, un collaborateur, désigné sous le nom d'Erfindungsseher, c'est-à-dire guetteur d'inventions, est chargé d'informer la firme de tous les travaux originaux qui peuvent venir à sa connaissance, soit par la voie normale, soit... par la voie anormale. Donc, quand le guetteur eut signalé, d'après les travaux français, que l'hexaméthylènetétramine ou formine pouvait présenter quelque intérêt, immédiatement des chimistes, des physiciens, des physiologistes, voire des bactériologues notoires, comme Nicolaïer, étudient méthodiquement le produit nouveau qui va être présenté sous sa livrée allemande ».

« En 1897, 1898 et 1899, les mémoires succèdent aux mémoires et tous font ressortir les avantages du médicament. En même temps les ambassadeurs d'Outre-Rhin s'envolent sur le monde entier. Partout où la marque a été déposée, ils la prônent, ils la crient; bref, ils font si bien qu'elle s'implante dans toutes les cervelles et qu'aujourd'hui, malgré la guerre, malgré notre amertume, malgré l'effort des chimistes français, c'est toujours

le nom allemand, passé du conscient dans le subconscient, qui revient sous notre plume instinctivement. Pour du travail, c'est du joli travail, allez!

« Nous passions notre temps à nous plaindre, avant 1914, de la concurrence allemande? Certes, nous avions cent fois raison, car elle était loin; trop souvent, de s'exercer honnêtement. Raison de plus pour ne pas la favoriser. En effet, outre le dumping qui consistait, vous le savez, à vendre, à très bas prix pour écraser les rivaux; il y avait encore l'auto-concurrence, et ça, c'était le fin du fin. Ainsi que le racontait la *Chronique pharmaceutique* d'Août 1915, voici comment les choses se passaient probablement. L'hexaméthylènetétramine est difficile à obtenir rigoureusement pure. Il faut des cristallisations successives, un tour de main particulier, et tout cela est coûteux.

« Or, quand le pharmacien se plaignait aux voyageurs allemands de la cherté du produit, celui-ci, bonhomme, lui déclarait qu'il avait le même produit en vrac, et à bien meilleur compte. Le pharmacien avait-il consenti à essayer la marchandise au rabais, il voyait bientôt survenir le médecin pour se plaindre de l'infidélité ou même des mauvais effets du médicament sur ses malades.

« Le pharmacien n'avait plus qu'une chose à faire, reprendre, pour n'avoir pas d'ennuis et malgré sa répulsion, la marque allemande. Admirez l'ingéniosité : on faisait un mauvais produit pour imposer victorieusement le bon.

« En résumé, que nous montre l'histoire de l'hexaméthylènetétramine? Ceci : c'est nous qui l'étudions et la baptisons Formine; nous qui faisons les premiers essais, qui donnons les meilleures explications de son rôle dans l'organisme, et tout cela est très bien au point de vue scientifique. Mais au point de vue pratique, ce sont les Allemands qui profitent de notre effort. Pourquoi? Parce que leur action est mieux coordonnée, plus hardie et soutenue à fond matériellement. Enfin, Nicolaïer et ses élèves ne se croient pas déshonorés parce qu'ils vantent un bon produit.

« Allez donc demander pareille largeur de vues chez nous, où trop des nôtres encore prônent, sans le vouloir, un produit allemand en se servant pour le désigner, de la marque alle-

mande ! Résultat : les grandes usines allemandes de produits chimiques, subventionnées par l'Etat, nous ont, à la fin du XIX^e siècle, manœuvrés plusieurs années, à notre insu. Par leurs agents et leur argent, elles fournissaient presque toute la trame de la thérapeutique mondiale. Sans nous en douter, nous étions tous plus ou moins, — et ne le sommes-nous pas encore — leurs collaborateurs. Oui, chose admirable, c'est notre rivale qui recueillait tous les profits de nos idées ? Cela durera-t-il ? Notre pays, si épargniste par ailleurs, sera-t-il toujours dans le domaine intellectuel, comme ces prodigues qui ne peuvent rien conserver sur terre ?

« Car enfin, c'est désolant. Je viens d'étudier tout ce qui a été décrit sur l'hexaméthylènetétramine ou Uroformine (1), et je ne peux m'empêcher de trouver qu'à côté de nos travaux français, ceux des Allemands n'existent pour ainsi dire pas, au point de vue chimique. Mais que leur importe ! Nos mémoires comme ceux des Américains ou des Anglais, ne citent-ils pas, presque à chaque ligne, le nom allemand du produit, au lieu d'Uroformine, le nom français ?

« Je me garderai bien, notez-le, d'attaquer nos ennemis d'hier, nous sortons d'en prendre, comme on dit et il est naturel que, jouant leur jeu, ils recommencent la lutte sur le terrain économique. Mais, jouons-le, notre jeu aussi, que diable ! Et ceci dit, pour nous servir à tous de leçon, je vais enfin vous parler médicalement de l'Uroformine ».

Pouvons-nous espérer, après ce plaidoyer, qu'on nous pardonnera d'avoir écrit le mot Uroformine en tête de ce travail ? Et ne serait-il pas désirable que le mot *Urolropine* fut banni de nos officines, comme il est important qu'il le soit des prescriptions médicales.

(1) A signaler en particulier le mémoire de Désesquelle, in *Bulletin médical*, (20 Novembre 1920). Il est entendu que les travaux de cette époque ne comportent pas encore le nom d'Uroformine employé ici. On me pardonnera au cours des lignes qui suivent, de m'en servir exclusivement. « La foi qui n'agit pas, est-ce une foi sincère ? » Et puis n'y a-t-il pas quelque chose de changé dans les esprits, depuis 1914, et faudra-t-il rester toujours à la remorque des Allemands. Dr H.

HISTORIQUE

L'hexaméthylènetétramique est une amine dérivée du plus simple des aldéhydes : l'aldéhyde formique.



Sa découverte est due à BUTLEROW (1) qui l'obtint en faisant passer le gaz ammoniac sur un polymère de l'aldéhyde formique que ce chimiste considérait comme du dioxyméthylène CH_2O)².



C'est donc un produit de condensation exempt d'oxygène.

Butlerow décrivit le chlorydrate, le chloroplatinate de la base ainsi obtenue et mentionna l'action des iodures alcooliques.

L'étude de l'hexaméthylènetétramine, délaissée depuis sa découverte devint l'objet d'une foule de travaux dès l'époque où Tollens (2) fit connaître divers procédés avantageux de préparation de l'aldéhyde générateur.

La préparation industrielle de l'aldéhyde formique par Trillat facilita encore l'obtention de cette base. Aussi à la même époque, fut-elle étudiée en France par TRILLAT et FAYOLLAT, BROCHET et CAMBIER, DÉLÉPINE et en Allemagne par DUDEN et SCHARFF.

Les importants travaux de Délépine, complétés par ceux de Sommelet méritent une mention spéciale et nous aurons l'occasion de les citer à maintes reprises.

(1) BUTLEROW. *Ann. der. chem. und pharm.*, t. 115, p. 322, 1860; t. 121, p. 242; t. 140, p. 295.

(2) TOLLENS. *D. Ch. G.*, t. 17, p. 653, 1884.

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS SUR L'HEXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE OU UROFORMINE

Modes de formation.

Délépine (1) a obtenu l'hexaméthylènetétramine par l'action à froid du chlorobromure de méthylène sur une solution d'ammoniaque dans l'alcool méthylique.



La réaction s'effectue très lentement à froid, elle est terminée au bout de deux heures à 100°.

Le chlorure de méthylène agit moins énergiquement et donne lieu à une réaction du même ordre.



Il faut alors maintenir la température à 100° pendant 8 heures. L'Uroformine se forme encore au cours de réactions de chimie organique lorsqu'un corps azoté susceptible de donner naissance à un dérivé ammoniacal se trouve en présence d'aldéhyde formique, ou bien si l'ammoniaque vient à agir sur certains dérivés méthyléniques.

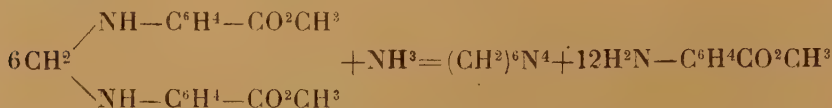
C'est ainsi que le cyanure de potassium (2) réagissant sur l'aldéhyde formique donne du glycolate de potassium accompagné de l'hexaméthylènetétramine, suivant l'équation :



(1) DELÉPINE. *Thèse D. es-sciences*, p. 11, Paris, 1898.

(2) L. KOHN. *Mon. f. ch.*, t. 20 p. 903, 1899.

Un autre exemple de formation d'hexaméthylènetétramine nous est fourni par l'action de l'ammoniaque alcoolique (1) à la température de 100° sur l'éther méthylique de l'acide diphénylméthylènediaminedicarbonique, ce qui donne de l'hexaméthylènetétramine et de l'éther anthranilique.



L'hexaméthylènetétramine prend encore naissance toutes les fois qu'on fait agir l'aldéhyde formique sur un sel ammoniacal en solution neutre ou alcaline.



La formation d'hexaméthylènetétramine s'accompagne de la mise en liberté de l'acide du sel ammoniacal.

Il en résulte que si l'on a fait agir sur une solution neutre contenant un sel ammoniacal une solution de formol également neutralisée, on peut titrer acidimétriquement l'acide mis en liberté et en déduire la quantité d'ammoniaque qui lui était combinée.

On a ainsi, un dosage très rapide de l'ammoniaque qui a trouvé son utilisation dans les analyses biologiques. (Dosage de l'ammoniaque urinaire. Procédé RONCHÈSE).

Signalons aussi la formation de l'hexaméthylènetétramine par l'action de l'ammoniaque sur le sulfate de chlorométhyle (2). L'ammoniaque sec en présence d'éther absolu donne un mélange d'hexaméthylènetétramine, de chlorhydrate de méthylamine et de sulfate d'ammonium.

Un autre mode d'obtention de l'hexaméthylènetétramine consiste à faire passer dans un tube chauffé au rouge un courant d'hydrogène chargé de vapeurs de triméthylamine; dans cette réaction, il se forme en même temps un mélange d'ammoniaque, d'acide cyanhydrique et de carbure appartenant à la série du méthane (3).

(1) H. MEHNER. *Jour. f. prakt. ch.*, t. 63, p. 241.

(2) J. HOUBEN et R. ARNOLD. *D. ch. G.*, t. 41, p. 1,565, 1908.

(3) J. ROMENY. *D. chem. G.*, 41, 836.

En soumettant le peroxyde d'hexaoxyméthylène à l'action de vapeurs ammoniacales, LEGLER (1) a obtenu également de l'hexaméthylènetétramine.

Préparation.

TOLLENS (2) préparait l'hexaméthylènetétramine en faisant réagir l'ammoniaque sur une solution de formol brut à 30-40 degrés ou à 100 degrés en vase clos. Il employait 11 parties de formol à 30 p. 100 pour deux parties d'ammoniaque ($D = 0.96$).

WOHL (3) prépare ce même composé en faisant arriver des vapeurs d'aldéhyde formique dans l'ammoniaque concentrée; ces vapeurs aldéhydiques sont entraînées par un courant de vapeur d'eau: elles proviennent de la décomposition du diméthylformol par l'acide sulfurique à 50 p. 100.

La solution d'hexaméthylènetétramine est d'abord distillée jusqu'à 100 degrés afin d'enlever l'aldéhyde non décomposée; on l'évapore ensuite en ajoutant de temps en temps de l'ammoniaque et on reprend le résidu par l'alcool.

On obtient ainsi, par ce procédé 15 grammes de produit brut en partant de 175 grammes d'aldéhyde dont 47 grammes sont récupérés.

Une nouvelle méthode de préparation de l'hexaméthylènetétramine a été signalé récemment par W. HERZOG (4).

Quand on traite le carbonate d'ammoniaque du commerce par une solution de formaldéhyde à 40 p. 100, il se dissout facilement sans qu'on ait besoin de chauffer. Il y a dégagement brusque de CO_2 et formation d'uroformine. On évapore la solution à sec, au B.M. sous pression réduite et le résidu est, ou bien sublimé dans le vide, ou bien cristallisé dans l'alcool absolu.

Il faut employer un excès de carbonate d'ammoniaque correspondant à un excès de 10 p. 100 de la quantité théorique. Rendement environ 66 p. 100.

(1) LEGLER. *D. chem. G.*, **18**, p. 3.343.

(2) TOLLENS. *D. chem. G.*, **17**, 653.

(3) WOHL. *D. chem. G.*, **19**, 1840.

(4) *Zeitsch. angew. chem.*, **33**, p. 48, 1290 in J.P.C., t. 22, p. 353, 1920.

Propriétés.

L'hexaméthylènetétramine se présente sous forme d'une poudre cristalline, blanche, inodore, à saveur d'abord sucrée, puis légèrement amère. Elle est très soluble dans l'eau en donnant une liqueur à réaction alcaline au tournesol, peu soluble dans l'alcool, l'éther, etc. Chauffée, elle ne fond pas ; elle se volatilise partiellement quand on n'en prend que de faibles quantités et se condense en cristaux extrêmement réfringents.

Elle cristallise dans l'alcool en pseudo-dodécaèdres rhomboïdaux, appartenant en réalité au système hexagonal.

La solution aqueuse à 1/20 précipite en blanc par le tanin et le sublimé ; elle précipite également par le nitrate d'argent mais ce précipité se redissout en ajoutant un excès d'Uroformine.

L'Uroformine n'est stable qu'en présence des alcalis. L'ébullition avec une solution moyennement concentrée de potasse ne l'altère pas.

Elle est décomposée par contre avec la plus grande facilité par les acides et elle se dissocie déjà partiellement lorsqu'on distille sa solution aqueuse sous pression réduite, en régénérant l'ammoniaque et de l'aldéhyde formique (1).

Les acides dilués (sulfurique, chlorhydrique, azotique, azoteux et acétique) dédoublent l'hexaméthylènetétramine en donnant de l'aldéhyde formique, de l'ammoniaque, de petites quantités de méthylaminé et d'acide carbonique (2) surtout si l'on chauffe. Cette décomposition explique que les solutions d'hexaméthylènetétramine ne réduisent l'azotate ammoniacal d'argent qu'après avoir été chauffées avec un acide (3).

En chauffant à 120 degrés en vase clos l'hexaméthylènetétramine avec un acide, Cambier et Brochet (4) ont obtenu de la méthylamine, de l'acide carbonique et des traces seulement de chlorhydrate d'ammoniaque.



(1) WOHL, *D. chem. G.*, **19**, 1840.

(2) L. HARING, *J. prakt. chem.* (2), **43**, p. 597.

(3) TOLLENS, *D. chem. G.*, **19**, p. 553.

(4) CAMBIER et BROCHET, *Bull. Soc. Chim* (3), **43**, p. 394.

L'aldéhyde en excès réagit à chaud comme l'acide chlorhydrique en donnant de la méthylamine et de l'acide carbonique.

L'uroformine est plus ou moins soluble dans un assez grand nombre de solvants; elle est très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool, l'acétone, le benzène, etc.

Délepine indique les solubilités suivantes :

Dans l'eau	81 gr. 30 p. 100
Dans l'alcool absolu	3 gr. 22 —
Dans le chloroforme	8 gr. 09 —

La solubilité dans l'eau ne paraît pas augmenter sensiblement avec la température, car une solution bouillante ne dépose que peu ou pas de cristaux en se refroidissant.

Essai.

Le supplément du Codex (1920) donne, à ce sujet, les indications suivantes :

L'hexaméthylènetétramine doit se dissoudre sans coloration dans l'acide sulfurique.

La solution aqueuse au vingtième acidulée par l'acide azotique doit rester limpide quand on l'additionne d'azotate de baryum (acide sulfurique) et donner tout au plus un louche opalescent avec l'azotate d'argent (acide chlorhydrique). La même solution aqueuse ne doit donner ni trouble, ni coloration quand on traite par l'hydrogène sulfuré (métaux lourds) ou par l'iodomercurate de potassium en solution alcaline (Réactif de Nessler) (sels ammoniacaux).

A la calcination, l'hexaméthylènetétramine doit laisser un résidu nul ou inférieur à 1 p. 1.000 (traces de matières minérales).

Incompatibilités.

L'hexaméthylènetétramine présente des incompatibilités avec un très grand nombre de corps.

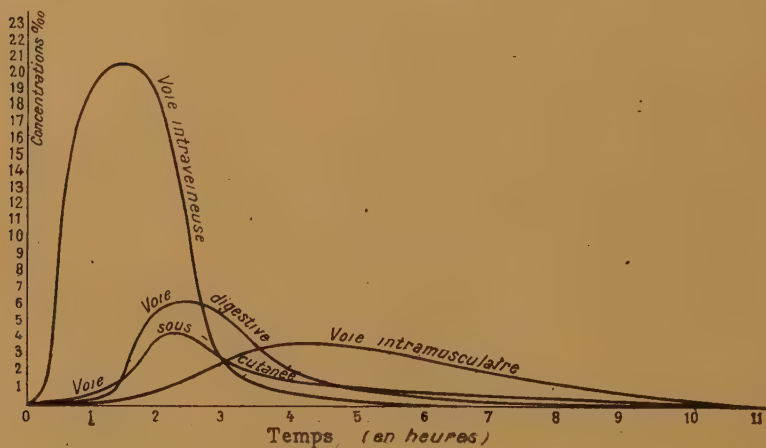
En particulier, l'addition des produits suivants : Benzoates et Salicylates alcalins, Aspirine, Antipyrine, Salol, etc., donne rapidement, sous l'influence de l'humidité de l'air, un mélange pâteux, tout d'abord, et qui ne tarde pas à se liquéfier sous forme de liquide huileux.

Dans leurs prescriptions, les médecins devraient se rappeler sans cesse ces incompatibilités et prescrire l'uroformine seule ou accompagnée de poudres chimiquement inertes.

Action physiologique.

L'Uroformine est administrée le plus souvent par voie buccale : mais on l'administre aussi par voie rectale, en injections hypodermiques et depuis quelques années en injections intraveineuses(1). Les voies urinaires et les voies biliaires sont les deux principaux appareils éliminatoires de l'Uroformine absorbée ; mais on la retrouve également dans le sang, la salive, le liquide céphalo-rachidien, etc.

La rapidité d'élimination est vraiment surprenante quand elle est administrée en injections intraveineuses. Le Doc-



Courbes représentatives de l'élimination urinaire de 1 gr. d'uroformine suivant la voie d'introduction.

teur CAUBET (2) a démontré que dans ce cas l'élimination se fait dans les premières minutes qui suivent l'injection et sous une concentration urinaire pouvant atteindre 2 p. 100 ; absorbée par toute autre voie son élimination n'atteint jamais la même concentration ; et elle ne se fait qu'après 1 heure ou 1 h. 1/2 environ après son absorption. Le maximum d'élimination après injection

(1) LÖEPER et GRÖSPIDIER, *Progrès Médical*, 1918, p. 297 et 427.

(2) P. CAUBET, *Thèse Doct. Méd.*, Bordeaux, 1921.

intraveineuse dure peu de temps mais il est atteint au moment où commence seulement l'élimination après ingestion par voie digestive. Cette élimination est pratiquement terminée après 6 ou 7 heures, alors qu'elle se poursuit 24 heures lorsqu'on utilise la voie buccale ou rectale pour l'absorption.

L'élimination par les voies biliaires se fait de la même façon. On peut ainsi faire traverser les voies biliaires par une solution beaucoup plus concentrée et si l'action du médicament est moins prolongée, elle est aussi beaucoup plus intense. Les courbes reproduites ci-contre font ressortir clairement les différences constatées. Le Docteur CAUBET conclut en disant que l'Uroformine en injections intraveineuses constitue l'une des meilleures médications à opposer aux états infectieux et septicémiques en général, grâce à sa diffusibilité remarquable dans tout l'organisme et à l'action de son pouvoir antiseptique propre.

MM. DUPUY DE FRENELLE et PAYCHÈRE (1) ont employé l'Uroformine en solution à 4 p. 100 en pansements humides pour les plaies de guerre et ont retrouvé cette base dans l'urine des blessés traités; de même ayant administré l'Uroformine par voie buccale (3 grammes par jour) ils ont pu constater sa présence dans le pus des plaies. L'emploi de l'Uroformine, même en solution à 10 p. 100, n'a jamais provoqué d'irritation des plaies, ni intoxication clinique, albuminurie ou hémolyse, même après un emploi prolongé. Cette solution a un pouvoir antiseptique propre et ils la préfèrent au liquide de Dakin, parce qu'en passant dans la circulation l'Uroformine augmente la résistance de l'organisme contre l'infection et facilite l'élimination des toxines par le foie et par le rein.

Quel que soit le mode d'absorption de l'Uroformine, celle-ci détermine une polyurie à la fois qualitative et quantitative, c'est-à-dire non seulement une augmentation de volume, mais un accroissement simultané de l'élimination azotée, urique et chlorurée.

Il n'y a pas de leucocytose; mais parfois un abaissement du taux des leucocytes; pas de polynucléose, mais parfois quelques éosinophiles.

Il peut y avoir une légère diminution du nombre des hématies, par suite de la dilution du sang précédant la polyurie. La

(1) DUPUY DE FRENELLE et PAYCHÈRE. *Journ. de Méd. et de Chir.*, Août et Nov. 1917.

tension artérielle peut s'élever légèrement, mais de façon passagère et inconstante (1).

L'action antiseptique de l'Uroformine n'est pas douteuse. Cette action est-elle due à son dédoublement dans l'organisme en ammoniacque et aldéhyde formique ou, au contraire, à une propriété spécifique de ce corps, qui serait éliminé, sans être décomposé? Cette dernière théorie, émise déjà après les travaux de Chauffard et Grigaut (2) semble bien aujourd'hui rallier le plus de suffrages (3). Quoi qu'il en soit, son emploi s'est généralisé dans le monde entier et il n'est guère de maladies infectieuses qui ne soient tributaires de son action microbicide (4).

Toxicité.

L'Uroformine n'est pas toxique.

Introduite dans les veines du lapin à la dose de 0 gr. 50 par kilogramme d'animal, elle est parfaitement tolérée et réalise seulement une diurèse abondante sans aucune manifestation toxique (5). Cette expérience prouverait qu'un homme de poids moyen pourrait supporter une dose journalière de 30 grammes d'Uroformine sans inconvénient. Mais le *Bulletin de l'Académie de Médecine* (6) nous apprend que cette dose peut être triplée sans inconvénient grave.

M. le Professeur Marie et le Docteur Béhague ont fait connaître en effet, dans une communication à cette Société savante que deux soldats français, prisonniers en Allemagne, absorbèrent 120 grammes d'Uroformine par jour, cherchant à provoquer une hématurie qui se produisit au bout de 48 heures; cette hématurie qui cessait quand ils ne prenaient plus d'uroformine, leur permit de se faire rapatrier en Suisse d'abord, puis en France.

Nous devons ajouter cependant que des médecins praticiens nous ont parfois signalé avoir observé des cas d'intolérance,

(1) LÉPER et GROSIDIER. *B. Soc. M. des Hôp.*, 31 Mai 1918.

(2) *Semaine Médicale*, Mars 1911.

(3) J. LIMICHIN. *L'Uroformine* Thèse Doct. Méd., Lille 1921.

(4) DESEQUELLE. *Bull. Médec.*, 20 Novembre 1920.

(5) LÉPER et GROSIDIER. *Soc. Méd. Hôp.*, 31 Mai 1918.

(6) Séance du 11 Mai 1920.

même à doses modérées (1). Mais nous avons acquis la conviction que cette intolérance, comme aussi certains succès thérapeutiques, étaient dus à l'impureté ou à la conservation défectueuse du produit commercial employé.

L'Uroformine pure, au contraire, est parfaitement tolérée, surtout si elle est ingérée après dissolution dans une certaine quantité d'eau, dissolution qui augmente du reste sa diffusion dans l'organisme.

(1) Voir en particulier le journal *Concours Médical* des 13 Mars et 10 Avril 1921, où sont décrits des phénomènes d'intoxications provoqués par l'absorption de cachet de 0 gr. 50 d'urotropine de couleur jaunâtre, à odeur nauséuse.

CHAPITRE II

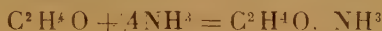
ÉTUDE CHIMIQUE

Hydrate.

Un hydrate répondant à la formule $C^6H^{12}N^4 \cdot 6H^2O$ a été signalé par Delépine d'une part (1) et par Brochet et Cambier d'autre part (2). Si on examine l'équation de réaction de la formation d'hexaméthylènetétramine on voit que l'hydrate a précisément comme le fait remarquer Delépine (3), la formule totale de ses composants.



absolument comme l'aldéhydate d'ammoniaque



Cet hydrate se forme au voisinage de 0° dans une solution saturée d'hexaméthylènetétramine. Il se présente en gros cristaux qui s'effleurissent rapidement dans une atmosphère de 4° à 5° au-dessus de zéro en prenant l'apparence du sulfate de soude effleurant. De plus, il fond au-dessus de 15° en donnant de l'eau en quantité insuffisante pour dissoudre l'hexaméthylènetétramine qu'il contient et dont l'excès se précipite sous la forme d'une poudre blanche.

Il est intéressant de signaler ici les expériences de Henry (4) ayant pour but d'étudier les différentes phases préliminaires de

(1) M. DELÉPINE. *Thèse D. es-sciences*, p. 14, Paris 1898

(2) CAMBIER et BROCHET. *Bull. Soc. chim.* (3), **13**, p. 394, 1895.

(3) DELÉPINE. *Thèse D. es-sciences*, p. 14, Paris 1898.

(4) HENRY, R. *Trav. ch. P. B.*, t. **22**, p. 255, 1903.

la formation d'hexaméthylènetétramine. En faisant absorber 1 molécule de NH_3 gazeux et 1 molécule de solution de méthanal et traitant par du carbonate de potassium il se sépare une couche liquide surnageante incolore, de faible odeur ammoniacale, soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans le chloroforme.

Or ce liquide se transforme en hexaméthylènetétramine, lentement par exposition à l'air, plus rapidement par la chaleur; instantanément par les alcalis caustiques.

Par analogie avec CH_3NH_2 et $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$

§
méthylamine diméthylamine

on peut considérer qu'il se forme des dérivés hydroxyméthyléniques de l'ammoniaque.



L'analyse correspond à ce troisième produit, cependant la cryoscopie en solution aqueuse conduit à la deuxième formule.

Inversement, si l'on dissout du carbonate de potassium dans une solution d'hexaméthylènetétramine, on sépare un liquide huileux dans lequel le dosage d'azote indique le mélange des 3 dérivés méthyléniques de l'ammoniaque.

Hydrogénation de l'hexaméthylènetétramine.

L'action des agents de réduction a été étudiée par MM. Delépine (1), Trillat (4), Cambier et Brochet (2), puis par Grassi et Motta (3). Il paraît résulter des travaux de ces chimistes que la nature des produits de la réaction dépend essentiellement du milieu dans lequel celle-ci s'opère. Ainsi, Trillat et Fayollat (4) en traitant un mélange de formol et d'ammoniaque par le zinc et acide chlorhydrique ont obtenu uniquement de l'ammoniaque

(1) DELÉPINE. *Bull. Soc. chim.* (3), t. 13, p. 135, 163, 1895.

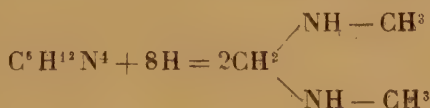
(2) CAMBIER et BROCHET. *Bull. Soc. chim.* (3), 13, p. 392.

(3) GRASSI et MOTTA. *Gazz. chim. ital.*, t. 29 (1), p. 33, 1899.

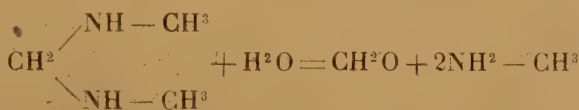
(4) TRILLAT et FAYOLLAT. *Bull. Soc. chim.* (3), t. 11, p. 22, 1894.

et de la monométhylamine. Les auteurs admettent que la réaction s'effectue en deux temps.

L'hexaméthylènetétramine fixe de l'hydrogène en se transformant en méthylène diamino-méthane.



Ensuite le méthylènediaminométhane se dédouble en aldéhyde formique et méthylamine.



Delépine (1) a hydrogéné l'hexaméthylènetétramine à froid par le zinc et l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique et il a obtenu de l'ammoniaque et de la triméthylamine.

Grassi et Motta (2) avec le zinc et l'acide acétique obtinrent à la fois la monométhylamine et de la triméthylamine.

D'après Cambier et Brochet (3), on obtient bien de la méthylamine lorsqu'on opère dans les conditions indiquées par Trillat, la triméthylamine ne se formerait qu'avec les réducteurs alcalins. (Amalgame de sodium et alcool, poudre de zinc ou d'aluminium et de potasse); dans ce cas, on n'obtient pas la moindre trace de méthylamine.

Ils expliquent les résultats obtenus par Delépine en admettant que ce chimiste a employé une quantité d'acide insuffisante pour neutraliser l'ammoniaque formée; la triméthylamine résulterait alors de l'action de l'aldéhyde formique sur le chlorhydrate d'ammoniaque.

Cambier et Brochet (4) ont constaté que la présence d'un agent réducteur n'est pas nécessaire pour l'obtention des méthylamines. Il y aurait dédoublement et non pas réduction de l'hexaméthylènetétramine; ce n'est qu'ultérieurement que se

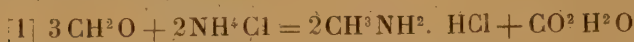
(1) DELÉPINE. *Bull. Soc. chim.* (3), 13, p. 135, 163.

(2) GRASSI et MOTTA. *Gazz. chim. ital.*, 29, 1, 14.

(3) CAMBIER et BROCHET. *Bull. Soc. chim.* (3), 13, 209.

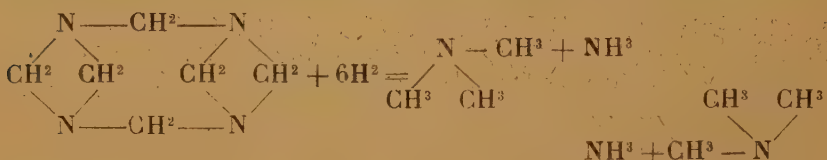
(4) CAMBIER et BROCHET. *Bull. Soc. chim.*, t. 13, p. 213.

forment les amines par une suite de réaction dont Ploëhl (1) avait donné les équations et dont Brochet et Cambier (2) ont tiré parti pour un procédé extrêmement commode de préparation des méthylamines.



Delépine a montré que l'hydrogénation effectuée dans les conditions indiquées, à *froid*, ne donne pas lieu à un dégagement sensible d'acide carbonique comme il devrait y en avoir si la formation de triméthylamine avait lieu suivant la réaction [3] ci-dessus.

On peut donc admettre que l'hydrogénation de l'hexaméthylènetétramine avec formation de triméthylamine est un fait formel.



Ceci, comme le fait justement remarquer Delépine, n'empêche nullement les réactions ci-dessus d'être réelles, mais elles ont lieu à *chaud* dans des conditions différentes qui n'ont plus de rapport avec l'hexaméthylènetétramine mais avec ses produits d'hydratation.

Des nouvelles méthodes d'hydrogénation ont été appliquées à l'étude de l'hexaméthylènetétramine.

Knudsen (3) a réalisé l'hydrogénation de cette base par la voie électrolytique : en employant une cathode de plomb et en opérant en solution rendue acide par l'acide sulfurique ; il a constaté la production de trois méthylamines en proportion variable avec les conditions de concentration d'acide et de densité du courant.

Grassi (4) après avoir employé des réducteurs alcalins (poudre

(1) PLOEHL. *D. chem. G.*, t. 21, p. 217.

(2) CAMBIER et BROCHET. *Bull. Soc. chim.*, t. 43, p. 533.

(3) KNUDSEN. *D. chem. G.*, t. 42, p. 3.988, 1909.

(4) GRASSI. *Gazz. chim. ital.*, t. 36 (2), p. 505, 1906.

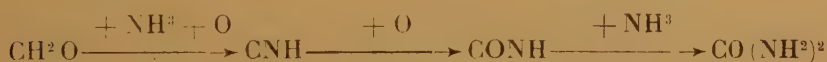
de zinc et potasse) et obtenu ainsi dans un milieu alcalin un mélange de triméthylamine et de méthylamine contrairement aux affirmations de Cambier et Brochet, a eu recours à la méthode d'hydrogénation de Sabatier et Sandarcus, laquelle l'a conduit à reconnaître la formation de méthane, d'ammoniaque et de triméthylamine.



On voit combien les résultats obtenus sont dissemblables : cela tient à ce que l'on ne peut pas prétendre que l'hydrogène se fixe uniquement sur l'hexaméthylaminetetramine sans donner aussi quelque amine méthylée provenant d'une réaction de réduction des composés synthétiques, formés simultanément au cours de la réaction aux dépens de l'aldéhyde et de l'ammoniaque, produits d'hydrolyse de l'hexaméthylènetétramine.

Oxydation de l'hexaméthylènetétramine.

Cette oxydation présente un grand intérêt à l'heure actuelle en raison des travaux de Fosse (1) expliquant le mécanisme de la formation artificielle de l'urée par oxydation et la synthèse des principes naturels végétaux. L'oxydation de l'aldéhyde formique en présence d'ammoniaque ou encore de l'uroformine conduirait à l'urée d'après le processus suivant :



L'oxydation de l'hexaméthylènetétramine a été réalisée par différents auteurs qui n'avaient pas réussi à mettre en évidence l'urée parmi les produits d'oxydation.

Moschatos et Tollens (2) en utilisant cependant le même agent d'oxydation que Fosse, c'est-à-dire le permanganate de potasse, avaient constaté que cette oxydation donnait de l'acide formique et de l'ammoniaque.

Hartung (3) en employant un autre oxydant, l'acide azotique

(1) FOSSE. *Bull. Soc. chim.* (4 s), t. 29, p. 303, 1921.

(2) MOSCHATOS et TOLLENS. D'après Fosse. *Loc. cit.*

(3) HARTUNG. *J. prakt. chem.* (2), 46, p. 1.

concentré, avait constaté une oxydation complète de l'hexaméthylènetétramine avec production d'acide carbonique, d'eau, d'oxygène et de bioxyde d'azote.

Hofmeister (1) qui avait établi que l'urée prend naissance en oxydant en présence d'ammoniaque un certain nombre des substances organiques non azotées n'avait pas pu en obtenir en partant de l'aldéhyde formique.

On voit donc que cette formation de l'urée aux dépens de l'hexaméthylènetétramine ou de ses générateurs, l'aldéhyde formique et l'ammoniaque, par oxydation suivant le processus indiqué par Fosse admet comme terme intermédiaire la formation d'acide cyanhydrique.

Or, MM. Douris et Wirth (2) ont montré, à propos de l'oxydation nitrique du tanin et des composés phénoliques voisins, qu'il était très facile de capter une forte proportion d'acide cyanhydrique engendrée par cette oxydation nitrique en opérant cette oxydation en présence de nitrate d'argent qui se combine à l'acide cyanhydrique au fur et à mesure de sa formation.

Nous avons essayé ce mode opératoire sur l'aldéhyde formique d'une part et de l'autre sur l'uroformine dans les conditions suivantes pour voir si nous pourrions saisir ainsi le terme d'acide cyanhydrique au cours de l'oxydation.

On mélangeait :

1 cmc. formol du commerce à 40 p. 100.

10 cmc. sol. nitrate d'argent à 10 p. 100.

10 cmc. acide nitrique 40° B.

et on complétait à 100 centimètres cubes avec de l'eau distillée.

En milieu suffisamment nitrique, le formol n'exerce pas son action réductrice sur l'azotate d'argent. Le mélange limpide était porté à l'ébullition. A aucun moment, on a observé le dégagement des vapeurs nitreuses, ni de précipitation.

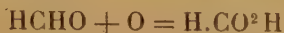
L'ébullition se conduit d'une manière régulière sans donner lieu à une réaction violente; il se dégage un peu de formol et le dégagement gazeux est constitué en grande partie par de l'acide carbonique que l'on peut mettre en évidence par l'eau de baryte.

(1) HOFMEISTER. *Arch. Exp. Path. et Pharm.*, t. 36, p. 426, 1896.

(2) DOURIS et WIRTH. *Bull. Sc. pharm.*, t. 19, p. 403, 1912.

Si bien que l'on peut admettre pour cette oxydation le processus suivant :

Oxydation de l'aldéhyde formique en acide formique.



qu'une oxydation plus complète par l'acide nitrique transforme en acide carbonique suivant l'équation.



La même expérience faite avec l'uroformine en remplaçant 1 gramme de formol par 1 gramme d'uroformine, les autres conditions expérimentales restant identiques, donne lieu cependant à une particularité.

Le mélange des constituants uroformine et azotate d'argent donne lieu à une précipitation abondante constituée par la combinaison argentique signalée par Delépine (1).

En chauffant ce mélange à l'ébullition, on voit le précipité se dissoudre et une fois le mélange devenu homogène, l'oxydation se poursuit d'une manière régulière en donnant le même dégagement gazeux que pour l'aldéhyde formique.

Ici encore aucune précipitation n'est constatée à la fin de l'opération : au contraire, le précipité primitif a disparu.

Quelles que soient les conditions expérimentales dans lesquelles nous nous sommes placés, nous n'avons pas pu obtenir de cyanure d'argent.

De plus, l'oxydation chromique en milieu sulfurique concentré à 50 p. 100 dans les conditions indiquées par M. Cordebard (2) donne intégralement de l'acide carbonique, de l'eau et de l'ammoniaque.

On a essayé encore l'action oxydante de l'eau oxygénée.

Von Girselswald (3) a préparé par l'action de l'eau oxygénée à 30 p. 100 sur l'uroformine un hexaméthylène peroxyde d'hydrogène, de formule :



(1) DELÉPINE. *Bull. Soc. chim.* (3), t. 13, p. 73, 1895.

(2) CORDEBARD. *Ann. chim. analytique*, n° 15, Février 1921.

(3) GIRSELWALD. *D. ch. G.*, t. 45, p. 2.571, 1912.

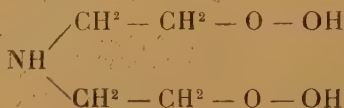
et en présence des acides faibles un composé :



appelé triperoxyde d'hexaméthylènediamine.

Ce dernier composé a des propriétés explosives plus marquées que celles du fulminate de mercure.

Leulier (1), au moyen de l'eau oxygénée sur l'hexaméthylène-tétramine en présence des acides concentrés, aurait obtenu un autre explosif de formule :



1) LEULIER, *J. pharm. ch.* (7^e s), t. 15, p. 222, 1917.

CHAPITRE III

DÉRIVÉS HALOGÉNÉS ET SELS DE L'UROFORMINE

Dérivés halogénés.

L'uroformine a une grande aptitude à réagir sur les halogènes comme un corps non saturé et cette aptitude de la base se retrouve dans les sels et même dans les iodoalcoylates.

Les dérivés halogénés s'obtiennent facilement et à tel point que l'obtention du dérivé bromé $C^6H^{12}N^4Br^2$ est caractéristique de cette base.

Si à une solution aqueuse d'uroformine on verse une solution au 1/10 de brome dans l'alcool dans la proportion de 2 atomes de brome pour 1 molécule d'examéthylènetétramine, on obtient immédiatement avec un rendement presque quantitatif la combinaison bibromée sous forme d'un précipité *jaune* que l'on recueille sur un entonnoir à filtration. (Point de fusion : 195-200).

Dans certaines conditions, au moyen d'une solution aqueuse de brome, Hoechnel (1) a pu obtenir un tétrabromure $C^6H^{12}N^4Br^4$, mais c'est un corps instable qui perd Br^2 pour donner le bibromure précédent.

La formation du bibromure au moyen de l'eau de brome est si facile qu'elle permet de caractériser l'uroformine et de rechercher (2) cette base dans les produits pharmaceutiques.

L'iode réagit également avec facilité, et selon les conditions expérimentales ou selon les proportions de l'iode et d'uroformine en présence, on obtient le *dérivé diiodé* ou le dérivé

(1) HOEHNEL. *Arch. der pharm.*, t. 237, p. 692, 699, 1899.

(2) A. PUCKNER et S. HILPERT. *Ann. chem. soc.*, t. 30, p. 1.471, 1908.

tétraïodé ou des composés accusant un chiffre d'iode intermédiaire entre ces deux dérivés $C^6H^{12}N^4I^2$ et $C^6H^{12}N^4I^4$.

Le premier de ces dérivés s'obtient par l'action d'une solution alcoolique d'iode (une mol.) sur une solution aqueuse d'uroformine (une mol.).

On obtient ainsi un précipité cristallisé, jaune verdâtre $C^6H^{12}N^4I^2$ (1), peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther et qui possède des propriétés bactéricides.

Il a été utilisé sous différentes formes pharmaceutiques en petite chirurgie, en oculistique. Mélangé avec partie égale de talc, il a été conseillé comme antiseptique interne sous le nom de NOVOIODINE (2).

Le dérivé tétraïodé $C^6H^{12}N^4I^4$ s'obtient dans les mêmes conditions expérimentales que le précédent, mais avec une quantité double de solution alcoolique d'iode ou encore en précipitant une solution aqueuse d'uroformine par une solution iodoiodurée.

On obtient un produit d'un rouge brun clair presque insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acétone, le chloroforme. Il est décomposé par l'eau bouillante. Utilisé comme succédané de l'iodure de potassium, il se décomposerait dans l'intestin en iode et uroformine. Il contient une forte proportion d'iode 78,5 p. 100 et a été proposé en thérapeutique sous le nom de « *Sionine* ou encore d'iodoformine » (3).

Denigès (4) a utilisé l'hexaméthylènetétramine pour caractériser le chlore libre par formation d'un dérivé chloré, blanc cristallisé.

Les halogènes peuvent se remplacer mutuellement dans ces deux sortes de combinaisons. C'est ainsi qu'avec le chlorure d'iode en solution chloroformique ou encore le brome et l'iode dans la proportion du BrI donne les dérivés :



(1) HORTON. *D. chem. G. I.*, p. 2.001, 1888.

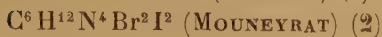
(2) NOVOIODINE A. MERCK, p. 286, 1910, B.S.P., p. 295, 1910.

(3) DORVAULT, LEPINOIS et MICHEL. *L'Officine*, p. 812, 15^e éd. 1910.

(4) DENIGES. *Bull. Soc. pharm.*, Bordeaux, p. 118, 1917.

(5) HOEHNEL. *Arch. d. pharm.*, t. 237, p. 692, 1899.

(6) MOUNEYRAT. *C. R.*, t. 136, p. 1.472.



Ce sont de beaux corps jaunes à peu près insolubles dans l'eau et la plupart des dissolvants neutres.

Un dérivé dibromé et diiodé de l'hexaméthylènetétramine (poudre jaune insoluble) a été employé en médecine vétérinaire comme succédané de l'iodoforme sous le nom de « *chrysoforme* » (3).

Nous avons constaté le remplacement des halogènes dans les dérivés de l'uroformine en employant la technique suivante : Si on fait agir à froid sur un dérivé bibromé de l'uroformine une solution saturée d'iodure de sodium dans l'alcool absolu, on a immédiatement une coloration rouge du liquide et peu à peu la dissolution du dérivé bromé. Si l'on dilue alors avec de l'eau distillée, on a formation de belles aiguilles jaunes rougeâtres constituées par un dérivé bromoiodé fondant à 185°.

Sels dérivés des acides minéraux.

L'uroformine est souvent considérée comme une base mono-acide faible. La formation d'un grand nombre de sels simples répondent, en effet, à cette conception.

Mais par suite de la présence de 4 atomes d'azote dans sa molécule on a formation d'un grand nombre de sels où cette basicité semble en défaut.

Lorsqu'on fait agir les acides bouillants sur une solution d'uroformine, on a décomposition de cette dernière en aldéhyde formique et ammoniacque; l'odeur de l'aldéhyde se reconnaît aussitôt dans les vapeurs qui l'entraînent.



Butlerow (4) avait observé cette facile destruction de l'hexaméthylènetétramine.

Hartung (5), plus tard, trouva que cette décomposition était

(1) WERNER. *Journal of the chemical Society of London*, 89, p. 1.639.

(2) MOUNEYRAT. *C. R.*, t. 136, p. 1472.

(3) DORVAULT, LEPINOIS et MICHEL. *L'Officine* p. 812, 15^e éd., 1910.

(4) BUTLEROW. *Ann. d. chim.*, t. 115, p. 322.

(5) HARTUNG. *J. p. Praktische chim.*, t. 63, p. 597, 1891.

accompagnée de la formation de méthylamine en quantité notable.

Pour expliquer ce phénomène, on peut admettre une décomposition préalable de l'hexaméthylènetétramine en ses générateurs suivant l'équation donnée plus haut; dans une deuxième phase il y a conflit entre les produits de décomposition, d'où résulte la formation d'amines :



C'est cette dernière réaction qui est la base du procédé de préparation des méthylamines de MM. Brochet et Cambier (1).

Mais si au lieu de faire agir brutalement les acides en grande masse ou à chaud, on les emploie avec ménagement, on peut faire des sels et ceci constitue un caractère remarquable de l'uroformine que l'on ne retrouve chez aucune combinaison ammoniacale des aldéhydes.

Pour obtenir ces sels, le meilleur moyen consiste à employer le procédé de Butlerow qui consiste à ajouter l'acide à la solution alcoolique de la base.

C'est ainsi qu'il a obtenu le chlorhydrate $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{HCl}$ (point de fusion, 188).

Le bromhydrate d'hexaméthylènetétramine $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{HBr}$ a été obtenu par Delépine au cours de la synthèse de l'hexaméthylènetétramine par le chlorobromure de méthylène que nous avons déjà signalée.

L'iodhydrate $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{HI}$ a été obtenu accessoirement par Ley (2) qui en avait besoin pour préparer des iodobismuthates.

Cet iodhydrate d'hexaméthylènetétramine se forme au cours de certaines réactions de chimie organique. C'est ainsi que les iodures alcooliques tertiaires se décomposent très aisément par l'hexaméthylènetétramine en perdant de l'acide iodhydrique, puis donnent de l'iodhydrate d'hexaméthylènetétramine (3).

Nous avons obtenu cet iodhydrate à l'état pur en employant de l'acide iodhydrique récemment distillé sur le phosphore rouge pour le priver de toute trace d'iode qui donnerait un pro-

(1) BROCHET et CAMBIER. *Bull. Soc. chim.*, t. 13, p. 533, 1895.

(2) LEY. *Lieb. ann.*, t. 278, p. 59.

(3) PENANHOAT. *Thèse Doct. Ph^{ie}*, p. 60, Paris, 1921.

duit coloré. A un volume de cet acide dont on avait déterminé le titre acidimétrique, on ajoutait d'un seul coup la quantité d'uroformine calculée dissoute dans 3 fois son poids d'alcool à 60°. On obtenait ainsi instantanément une magnifique cristallisation d'iodhydrate qu'il suffisait d'essorer et laver pour avoir un produit pur. Dosage d'iode trouvé, 47,31; calculé p. $C^6H^{12}N^4HI$, 47,36 p. 100. Point de fusion, 170.

Ce sel se conserve longtemps sans altération, mais dissous dans une quantité d'eau juste suffisante et placé quelques instants au B. M. il se transforme en un produit différent constitué par un iodométhylate d'hexaméthylènetétramine. La transformation a été constatée par Einhorn et Prettner (1) ainsi que par Deroux (3) au cours d'opération où il se formait de l'acide iodhydrique et de l'hexaméthylènetétramine.

Les sels d'uroformine dérivés des acides halogénés fixent avec facilité une molécule d'halogène tel que l'iode. Une solution alcoolique d'iode agissant sur une solution de bromhydrate ou d'iodhydrate donne des composés (2).



et



Nous avons obtenu une combinaison de ce genre en faisant agir directement sur l'uroformine une solution d'iode dans l'acide iodhydrique.

L'hexaméthylènetétramine a une tendance marquée à s'unir à diverses doses d'acides.

Quelquefois on obtient des sels acides aussi bien avec les acides monobasiques que bibasiques; Cambier et Brochet ont (4) obtenu un sel suracide $C^6H^{12}N^42HCl$.

Les premiers auteurs indiquent un mononitrate $C^6H^{12}N^4.NO^3H$ tandis que le nitrate bien cristallisé préparé par Tollens (5) répond à la formule $C^6H^{12}N^4, 2NO^3H$.

Delépine (6) a obtenu avec l'acide sulfurique un sul-

(1) EINHORN et PRETTNER. *Lieb. ann.*, t. 334, p. 210, 1904.

(2) HOEHNEL. *Archiv. der pharmaziet*, 237, p. 695, 1899.

(3) DEROUX. *Thèse Doct. pharm.* p. 33, 1920.

(4) CAMBIER et BROCHET. *Bull. Soc. chim.* (3 s), t. 13, p. 396, 1895.

(5) TOLLENS. *Berichte*, t. 24, p. 695.

(6) DELÉPINE. *Bull. Soc. chim.*, t. 13, p. 354, 1895.

fate acide : $C^6H^{12}N^4 \cdot SO^4H^2 + H^2O$. Point de fusion, 188.

Cambier et Brochet (1) avec le même acide ont préparé d'autres sulfates répondant aux formules $(C^6H^{12}N^4) 2SO^4H^2$ et $C^6H^{12}N^4 \cdot SO^4H^2$. Point de fusion, 188.

Citons encore le phosphate obtenu par M. Delépine (2) $5 C^6H^{12}N^4 \cdot 6 PO^4H^3 \cdot 10 H^2O$.

L'acide borique peut se combiner à l'hexaméthylènetétramine. Dans ses combinaisons il y a perte d'un molécule d'eau provenant de l'acide borique, de sorte qu'elles dérivent d'un acide ayant pour formule BO^2H . On a pu obtenir des composés renfermant une à quatre molécules d'acide pour une d'hexaméthylènetétramine, de là quatre borates. Dans ces borates l'acide borique forme des combinaisons stables qui traitées par l'alcool à froid ne cèdent pas d'acide au dissolvant. Ces borates se présentent sous forme de poudres cristallines, solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther, donnant des solutions aqueuses neutres ou très légèrement acides.

Mankiewicz (3) a fait des essais thérapeutiques sur le triborate $(CH^2)^6 N^4 \cdot 3 BO^2H$ qu'il désigne sous le nom de *boroverline*. Il administre ce produit en comprimés avec addition de 5 p. 100 d'acide borique.

Sous son influence l'urine prend une réaction légèrement acide.

Nous avons obtenu un borate bien cristallisé en ajoutant à une solution froide d'uroformine dans 3 parties d'eau, une solution chaude saturée d'acide borique dans l'alcool à 95° dans les proportions de 3 molécules pour une molécule d'uroformine.

Par refroidissement et évaporation à froid on a une belle cristallisation du borate.

Si au contraire on opère en milieu aqueux, en ajoutant à une solution aqueuse saturée d'uroformine une solution d'acide borique dans 4 parties d'eau bouillante, on perçoit l'odeur du formol au moment du mélange et on a, au bout de quelques jours, une cristallisation abondante, mais le produit est un peu souillé de borate d'ammoniaque, que l'on peut mettre en évi-

(1) CAMBIER et BROCHET. *Loc. cit.*

(2) DELÉPINE. *Loc. cit.*

(3) MANKIEWIEZ. *Berl. klin. Woch.*, p. 1569, 1906.

dence en traitant une portion du sel par un alcali qui en dégage l'ammoniaque.

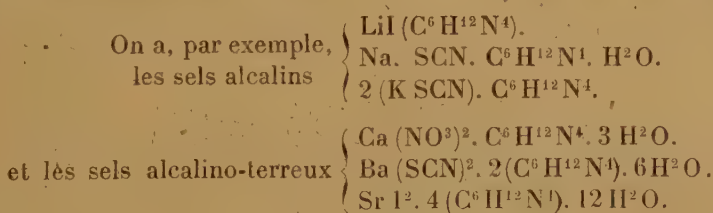
Dosage de l'hexaméthylènetétramine (uroformine) dans ses sels.

L'hexaméthylènetétramine est neutre à la phthaléine du phénol ou au tournesol; ses combinaisons avec les acides présentent, vis-à-vis de ces réactifs, une acidité égale à celle de tout l'acide qui y est contenu, comme s'il était libre. Ceci permet de doser l'acide dans les sels d'hexaméthylènetétramine. L'hexaméthylènetétramine se comporte vis-à-vis du méthylorange comme une base monoacide. En utilisant en même temps ce dernier indicateur on peut donc mesurer les basicités successives dans les sels d'hexaméthylènetétramine.

Sels doubles de l'hexaméthylènetétramine (uroformine) avec les métaux alcalins ou alcalino-terreux.

L'hexaméthylènetétramine a une grande aptitude à donner des sels doubles avec les sels les plus variés, et ceci, quelle que soit la nature de l'acide et quelle que soit la nature et la valence du métal.

F. Galzolari (1) a indiqué, il y a quelques années, une série de combinaisons de sels alcalins ou alcalino-terreux les plus divers avec l'hexaméthylènetétramine. Les formules de ces sels nous montrent encore ici le caractère polyvalent de l'hexaméthylènetétramine signalé déjà à propos des sels simples.



(1) F. GALZOLARI. *Attit. acad. Linc.*, t. 21, p. 563, 1912.

**Sels doubles d'hexaméthylènetétramine (uroformine)
et de métaux lourds.**

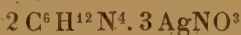
Avec les sels de métaux lourds la même tendance de l'hexaméthylènetétramine à former les sels doubles se manifeste également.

Delépine (1) a montré qu'une solution aqueuse d'azotate d'argent additionnée d'hexaméthylènetétramine donne immédiatement un précipité du composé $C^6H^{12}N^4 \cdot NO^3Ag$.

Ce sel cristallise en tables rectangulaires, soluble dans l'acide azotique et dans l'ammoniaque. Il est décomposé par la potasse en hexaméthylènetétramine et oxyde d'argent. La dissolution ammoniacale se réduit rapidement lorsqu'on la porte à l'ébullition.

Si on sursature cette solution ammoniacale par l'acide chlorhydrique, on obtient un précipité blanc grisâtre $C^6H^{12}N^4 \cdot 4AgCl$.

Pratesi aurait préparé un sel double répondant à la formule :



en ajoutant de l'azotate d'argent à une solution d'hexaméthylènetétramine.

Delépine (1) a même réussi à combiner l'hexaméthylènetétramine avec le carbonate d'argent en faisant passer un courant de gaz carbonique dans une solution de 1 molécule de base et de 1 molécule d'oxyde d'argent dissous dans un excès d'ammoniaque.

Par évaporation il obtint de beaux cristaux prismatiques de formule :



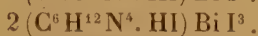
Comme la plupart des bases organiques, l'hexaméthylènetétramine fournit encore des sels doubles tels que le chloroplatinate (2) $(C^6H^{12}N^4 \cdot HCl)^2PtCl^4 + 4H^2O$, le chloroaurate (3).

(1) M. DELÉPINE. *Thèse Dr. Sc.*, p. 26, 27, Paris 1898.

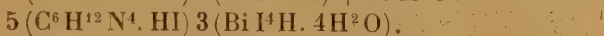
(2) TOLLENS. *D. chim. G.*, 17, p. 655.

(3) MOSCHATOS et TOLLENS. *Ann. d. chim.*, t. 272, p. 277.

L'hexaméthylènetétramine se comporte donc comme un alcaloïde. Elle donne aussi avec des sels de bismuth de nombreuses combinaisons. Ley (1) a décrit 3 iodobismuthates :



Delépine a décrit également un iodobismuthate différent du précédent et répondant à la formule :



Ce sont des cristaux rouges perdant $12 \text{H}^2\text{O}$ à 100 degrés et devenant alors rouge cinabre.

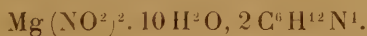
Nous avons constaté que les iodobismuthates d'uroformine sont insolubles dans l'eau ainsi que dans les solutions d'acide tartrique lequel les décompose en libérant de l'iodure de bismuth.

Sels doubles d'hexaméthylènetétramine et des sels instables.

Cette aptitude réactionnelle de l'hexaméthylènetétramine à former des sels doubles est si grande qu'elle a été utilisée pour fixer des sels métalliques instables.

C'est ainsi que le nitrite de magnésium et le nitrite de manganèse, instables, ont pu être engagés dans les combinaisons avec l'hexaméthylènetétramine sous forme de sels doubles.

Par l'action du nitrite de sodium sur une solution d'acétate de magnésium et d'un excès d'hexaméthylènetétramine, Scagliarini a obtenu (2) le nitrite double de magnésium et d'hexaméthylènetétramine en cristaux incolores.



Il a aussi préparé dans des conditions analogues le nitrite double de manganèse et d'hexaméthylènetétramine sous forme de cristaux roses :



(1) A. LEY. *Ann. d. chim.*, t. 278, p. 58.

(2) SCAGLIARINI. *Ativ. Acc. Linc.*, t. 21, p. 88, 1912.

De même le tétraborate de sodium traité par un sel de cobalt fournit au lieu du sel normal (tétraborate cobalteux) un précipité rose:



Le sel normal existe cependant en solution, mais il est instable et ne peut être fixé qu'en opérant en présence d'hexaméthylènetétramine, on obtient ainsi :

$[\text{Co B}^2 \text{ O}^3]^3 \cdot \text{C}^6 \text{ H}^{12} \text{ N}^4 \cdot 2 \text{ H}^2 \text{ O}$ combinaison du tétraborate cobalteux avec l'hexaméthylènetétramine (1).

Il est encore intéressant de rapprocher des combinaisons précédentes les permanganates doubles que l'on peut obtenir avec l'hexaméthylènetétramine.

Par mélange du permanganate de potassium avec de l'acétate de magnésium de l'hexaméthylènetétramine on obtient un permanganate double de magnésium et d'hexaméthylènetétramine.



Dans des conditions analogues, les mêmes auteurs (2) ont obtenu le sel de nickel.

Ces deux sels constituent des petits cristaux brillants de couleur foncée. Ils peuvent être recristallisés sans décomposition.

(1) ROSSI. *Gazz. chim. ital.*, t. 43, p. 669, 1913.

(2) SCAGLIARINI. MARANGONI. *Gazz. chim. ital.*, t. 45, p. 42, 1915.

CHAPITRE IV

COMBINAISONS MERCURIQUES DE L'UROFORMINE

Généralités sur les combinaisons mercuriques.

A priori les combinaisons mercuriques de l'uroformine présentent un grand intérêt pharmacologique. En effet, malgré la faveur dont jouissent actuellement les combinaisons organiques de l'arsenic dans le traitement de la syphilis, il est incontestable que le traitement mercuriel ou iodomercuriel des anciens syphiligraphes a donné d'excellents résultats que le temps a consacré. Pour beaucoup de médecins, le mercure est encore le médicament antisypilitique par excellence, le plus puissant, le plus sûr. Et les adeptes les plus fervents de la nouvelle médication ont encore recours à lui et l'emploient pour vaincre « les centres de résistance » (1).

Or, dans tous les composés arsenicaux organiques antisypilitiques (atoxyl, dioxyamino-arsénobenzols divers et leurs dérivés) on trouve une ou plusieurs fonctions amines qui semblent conférer au médicament une activité beaucoup plus grande. Ce groupement amine est même considéré comme indispensable par les chimiothérapeutes (2) qui se sont occupés de cette question. Les cacodylates dont la teneur en arsenic est beaucoup plus grande que dans les autres composés organiques de l'arsenic utilisés, mais qui sont dépourvus du groupement fonctionnel aminé, n'ont guère d'efficacité contre cette maladie.

(1) VERNES. *Atlas de syphilimétrie*, p. 94, 99, Paris 1920.

(2) POMARET. *Thèse Doct. en Médecine*, p. 24, Paris 1920.

On voit, par suite, la préoccupation d'associer un groupement amine dans un médicament antisyphilitique; c'est ce qui a conduit probablement Yvon, pour l'émétique d'arsenic, à y associer l'aniline (aminobenzène).

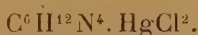
On a aussi songé à faire des composés mercuriels dans la constitution desquels entrerait un groupement amine; tel est, par exemple, l'orthoamidobenzoate de mercure (1).

Nous pensons que l'hexaméthylènetétramine ou uroformine qui, d'après certains auteurs possède une action antisyphilitique propre (2), apporterait par ses *quatre fonctions amines*, une activité spéciale et que ce médicament serait un adjuvant précieux dans l'emploi des sels mercuriels.

Aussi avons-nous préparé un certain nombre de ces combinaisons mercurielles déjà connues en vue d'examiner leurs propriétés, et nous avons constitué d'autres types qui ne figuraient pas dans la littérature chimique. Ces combinaisons de l'uroformine avec les sels mercuriques se forment avec une remarquable facilité. Il est difficile de donner une formule générale des nombreux dérivés connus.

Chloromercurates d'hexaméthylènetétramine.

Les combinaisons contractées avec une ou deux molécules d'halogénure mercurique ont été indiquées (3)



Mais la plupart du temps, les composés obtenus sont plus complexes et retiennent en combinaison les éléments constitutifs du milieu dans lequel ils ont pris naissance.

Lorsqu'on ajoute une solution aqueuse de chlorure mercurique à une solution aqueuse d'hexaméthylènetétramine, il se précipite un chloromercurate (4) sous forme d'aiguilles soyeuses répondant à la formule $C^6H^{12}N^4 \cdot 2HgCl^2 \cdot H^2O$ fondant à 208°.

(1) L. BORY et JACQUOT. *Bullet. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, p. 1.071, 1917.

(2) BALZER. *Bulletin médical* du 20 Décembre 1919.

DUMITRESCO. *Soc. Méd. Hopit.*, Bucarest, 29 Décembre 1920.

(3) GRUTZNER. *Arch. pharm.*, 236, p. 376, 1898.

(4) DELÉPINE. *Bull. Soc. chim.* (3), 43, p. 494.

Lorsque les proportions de sel en présence sont celles indiquées par la formule, le rendement est presque quantitatif.

Le sel formé est insoluble dans l'eau. Il se dissout cependant assez pour qu'on puisse déterminer sa conductivité (1) et constater que celle-ci correspond à celle d'un composé du type ammonium.

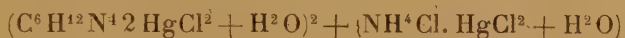
Si on remplace la solution aqueuse d'hexaméthylènetétramine par une solution chlorhydrique, on obtient la formation d'un autre chloromercurate (2).



dans la constitution duquel entre l'acide chlorhydrique et qui se précipite en aiguilles blanches légères, soyeuses, fondant à 165°.

Grützner (3) signale aussi une combinaison du même genre, mais répondant à la formule : $(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot \text{HCl})^2 \cdot 3 \text{HgCl}_2$.

En présence du chlorure d'ammonium, celui-ci peut également entrer en combinaison : $(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4)^2 \cdot 5 \text{HgCl}_2 \cdot \text{NH}_4\text{Cl} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, formule équivalente à la suivante :



qui en fait un chloromercurate double d'hexaméthylènetétramine et d'ammonium. On l'obtient facilement en suivant la technique indiquée par Delépine (4) qui consiste à ajouter, à une solution bouillante d'hexaméthylènetétramine contenant du chlorure d'ammonium, une solution concentrée de chlorure mercurique dissous à la faveur du chlorure d'ammonium. Le précipité qui se fait au point de mélange de deux liquides disparaît par la répartition dans la masse totale ; par refroidissement il se dépose des cristaux durs et denses.

Les chloromercurates d'hexaméthylènetétramine et même les autres halogénomercurates peuvent contracter des combinaisons excessivement variées avec d'autres sels métalliques (Li, Mg, Mn, Cu, Ni). C'est ce qu'ont montré Calzolari et Tagliavini (5).

(1) G. RAY et N. DHAR. *Chem. Soc.*, t. 103, p. 3, 1913.

(2) DELÉPINE. *Loc. cit.*

(3) GRÜTZNER. *Arch. pharm.*, 236, p. 376, 1898.

(4) DELÉPINE. *Loc. cit.*

(5) F. CALZOLARI et TAGLIAVINI. *Atti. Accad. Linc.*, t. 24 (1), p. 925-932, 1915.

Ainsi si l'on forme un chloromercurate d'hexaméthylènetétramine en présence d'un grand excès de chlorure de lithium, on obtient un chloromercurate double de lithium hexaméthylènetétramine en cristaux incolores, transparents, de formule :



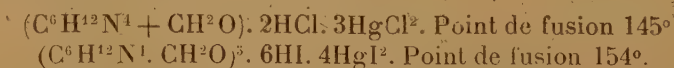
Cette grande aptitude de l'hexaméthylènetétramine à donner avec les sels mercuriques des sels insolubles, ou peu solubles, a été utilisée par Delépine (1) pour démontrer que l'hexaméthylènetétramine qui donne des sels est détruite par les acides quand on augmente la dose ou la concentration, mais que cette réaction est limitée, car l'aldéhyde formique décompose les sels ammoniacaux.

A priori, thermochimiquement, l'aldéhyde formique devrait déplacer complètement l'acide chlorhydrique dans le chlorure d'ammonium NH^4Cl , puisque l'on a :



et que 16 cal. 6 est plus grand que 13 cal. 7; mais il est probable qu'il faut mettre ici en ligne de compte la facile dissociation de l'uroformine en $6\text{CH}^2\text{O} + 4\text{NH}^3$, laquelle est très manifeste à 100°.

Si nous mentionnons ici cette étude, c'est précisément parce que les combinaisons mercuriques formées dans les conditions indiquées par l'auteur entraînent avec l'hexaméthylènetétramine une molécule d'aldéhyde formique.



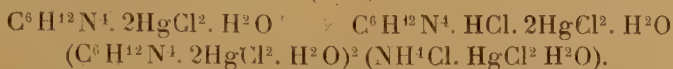
Les chloromercurates sont décomposés peu à peu par l'eau bouillante en donnant de l'oxyde jaune de mercure et de l'aldéhyde formique.



Si l'ébullition a été de courte durée et qu'on filtre il se dépose des cristaux qui sont vraisemblablement un chloromercurate dissous grâce au chlorure d'ammonium formé.

(1) DELÉPINE. *Bull. Soc. Chim.*, t. 13, p. 163 et *C. R. Ac. Sc.*, t. 127, p. 624, 1898; voir aussi CAMBIER et BROCHET. *Bul. Soc. Chim.*, t. 13, p. 392.

Nous avons signalé que l'hexaméthylènetétramine donnait avec facilité des composés bromés. Les chloromercurates possèdent encore cette propriété. Delépine est arrivé à fixer à peu près 2 atomes de brome sur les chloromercurates que nous avons indiqués.



On connaît encore d'autres halogènes-mercurates.

Iodomercurates.

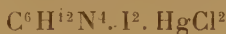
Un iodomercurate $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4 \cdot \text{HgI}^2$ a été obtenu par Grützner (1) par addition d'une solution alcoolique d'hexaméthylènetétramine à une solution alcoolique d'iodure mercurique.

Delépine a également préparé (2) un iodomercurate $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4 \cdot 2\text{HgI}^2 \cdot \text{H}^2\text{O}$, en cristaux jaune d'or fusibles à 165° , en ajoutant à une solution aqueuse d'hexaméthylènetétramine un excès de réactif de Tanret, dissolvant à l'ébullition le précipité formé, puis laissant refroidir.

L'iodomercurate d'uroformine représente donc un composé chimique défini dans la constitution duquel entre les trois médicaments antisypilitiques : iode, mercure, uroformine. Il semble insoluble dans tous les dissolvants usuels. Nous avons cependant réussi à le dissoudre dans une solution N/10 de cyanure de potassium ou d'hyposulfite de soude. Si on a recours à ce dernier dissolvant, la dissolution qui, au début, ne précipite ni par l'acide chlorhydrique, ni par l'ammoniaque, devient bientôt acide, blanchit et il se précipite du protoiodure de mercure, accompagné de sulfure de mercure.

Les halogènes eux-mêmes ne gênent nullement la formation des combinaisons mercurielles aussi bien avec le chlorure mercurique qu'avec l'iodure mercurique.

Hoehnel (3) a pu obtenir en partant d'hexaméthylènamine diiodée et de chlorure mercurique dissous dans l'alcool,

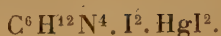


(1) GRÜTZNER. *Arch. f. ph.*, t. 236, p. 376, 1898.

(2) DELÉPINE. *Thèse d. es Sc.*, p. 29, Paris, 1898.

(3) HOEHNEL. *Arch. der pharm.* t. 237, p. 695.

et avec l'iodure mercurique.



Autres combinaisons mercuriques.

D'autres sels mercuriques contractent également des combinaisons avec l'hexaméthylènetétramine. Moschatos et Tollens (1) ont indiqué un nitrate de formule :



Nous avons pu constater que l'hexaméthylènetétramine contracte encore des combinaisons avec d'autres sels mercuriques tels que le sulfate, le cyanure et l'acétate mercurique.

Sulfate double de mercure et d'uroformine.

Pour préparer la combinaison de sulfate mercurique et d'uroformine, il faut tenir compte de ce que l'eau transforme le sulfate mercurique en sous-sulfate ou turbith minéral. De là, la nécessité d'opérer en milieu acide sulfurique pour éviter cette transformation. Il faut cependant avoir soin d'éviter un excès d'acide qui, au moment du mélange, avec une solution aqueuse d'hexaméthylènetétramine, amènerait la dissociation de l'uroformine et le dégagement de formol.

On fait dissoudre le sulfate mercurique dans 15 parties d'eau additionnées d'acide sulfurique goutte à goutte pour éviter la précipitation du sous-sulfate mercurique et on verse la solution froide dans une solution équimoléculaire d'uroformine dans 3 parties d'eau.

Il se forme instantanément un précipité blanc cristallisé en fines aiguilles que l'on essore aussitôt et répondant à la formule :



Dosage du mercure (méthode	{	Calculé pour la formule ci-dessus.	
cyanohydrargyrimétrique de			
Denigès.....			
		(P. M. = 454).....	44,05
		Trouvé.....	44,16

(1) MOSCHATOS et TOLLENS. *Ann. der. Ch.*, t. 272, p. 276.

Dosage de l'acide sulfurique..	{ Calculé	21,68
	{ Trouvé.....	21,29

Le sulfate double de mercure et d'uroformine est peu soluble dans l'eau. Soumis à l'action de l'eau bouillante, il se décompose avec dégagement de formol et formation d'un précipité jaune de sous-sulfate mercurique. Il perd de l'eau au-dessus de 100° et fond à 177° en se décomposant.

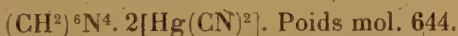
Combinaisons de l'uroformine avec les sels organiques de mercure.

L'hexaméthylènetétramine contracte des combinaisons avec des sels organiques de mercure; tel est le cas du cyanure de mercure et de l'acétate mercurique.

Cyanure double de mercure et d'uroformine.

Pour obtenir la combinaison de l'uroformine avec le cyanure de mercure on verse, dans des proportions moléculaires, une solution chaude de cyanure de mercure dans 8 parties d'eau, dans une solution aqueuse concentrée d'hexaméthylènetétramine. On obtient une précipitation en paillettes de cyanure double de mercure et d'uroformine.

La formule du sel formé ne répond pas à celle que pourrait faire prévoir les proportions de corps réagissant. Le dosage du mercure suivant la méthode cyanohydrargyrométrie de Dénigès indique la formule.



Dosage de Hg calculé pour $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot 2[\text{Hg}(\text{CN})_2] = 62,11 \text{ p. } 100.$

Trouvé..... 61,94 p. 100.

Le cyanure double d'uroformine et de mercure soumis à l'action de la chaleur s'altère vers 208° et se décompose sans fondre vers 216°.

Acétate double de mercure et d'uroformine.

On mélange, dans des proportions équimoléculaires, deux solutions saturées à froid, d'acétate mercurique et d'urofor-

mine. Il se forme une magnifique cristallisation en paillettes répondant à la formule $(\text{CH}^3)_6\text{N}^{\frac{1}{2}}(\text{CH}^3\text{CO}^2)_2\text{Hg}$.

Dosage de Hg par méthode Denigès, calculé pour la
formule ci-dessus. Poids mol. 450..... 44,44 p. 100.
Trouvé 44,20 p. 100.

Soumis à l'action de la chaleur, il commence à se décomposer vers 120° .

CHAPITRE V

SELS D'HEXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE DÉRIVÉS DES ACIDES ORGANIQUES

Sels d'hexaméthylènetétramine des acides organiques.

La faible basicité de l'hexaméthylènetétramine permet de prévoir qu'elle ne donnera avec les acides organiques qui sont en général des acides faibles, que des sels aisément dissociables.

L'hexaméthylènetétramine se dissout avec échauffement dans l'acide formique et donne une combinaison peu stable.

Ferrand (1) a montré que si l'on chauffe la solution formique de la base, il se dégage de l'acide carbonique, provenant de la décomposition de l'acide formique.



et de l'hydrogène qui se fixe soit directement sur la base, soit sur ses produits de décomposition en donnant de la méthylamine et surtout de la triméthylamine.

Moschatos et Tollens (2) ont décrit un tartrate cristallisé, un citrate et un oxalate amorphe.

Nous avons obtenu le benzoate $\text{C}^6\text{H}^5\text{CO}^2\text{H} \cdot \text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$ en ajoutant une solution alcoolique saturée d'acide benzoïque dans l'alcool à 96 degrés à une solution alcoolique d'uroformine. En laissant évaporer à la température ordinaire on a une prise en masse cristalline. On essore, on lave et on a des cristaux solubles dans l'eau, fondant à 132° et dont la solution donne

(1) FERRAND. *Thèse Doct. en pharmac.*, p. 12, Paris, 1920.

(2) MOSCHATOS et TOLLENS. *Ann. d. chem.*, t. 272, p. 273.

avec l'acide chlorhydrique une précipitation d'acide benzoïque.

Dosage de l'acide benzoïque par extraction { Trouvé : 46,41 p. 100
à l'éther en milieu acide et pesée..... { Calculé : 46,56 p. 100

Parmi les sels d'hexaméthylènetétramine dérivés des acides organiques, et proposés pour un emploi thérapeutique, on a eu recours surtout à des combinaisons dérivées de l'acide citrique.

La difficulté d'avoir un citrate d'hexaméthylènetétramine bien cristallisable a fait proposer des sels dans lesquels l'acidité de l'acide citrique n'est que partiellement saturée par l'hexaméthylènetétramine.

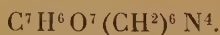
Nous rencontrons ainsi : le citrate d'hexaméthylènetétramine et de sodium.



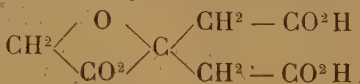
sous le nom de *Formurol*; le dilithiocitrate d'hexaméthylènetétramine sous le nom de *Urescine*.

Enfin, préoccupé d'augmenter la quantité d'aldéhyde formique que peuvent produire ces sels dans l'organisme, on a bloqué à la fois une fonction acide et une fonction alcool de l'acide citrique au moyen d'un groupement méthylénique et on a combiné le dérivé ainsi obtenu à l'hexaméthylène amine.

On a ainsi l'anhydrométhylènegitrate d'hexaméthylènetétramine connu sous le nom d'*Helmitol* (1), de formanol ou de neurotropine.



Quant à l'acide anhydrométhylènegitrique (2),



on l'obtient en chauffant l'acide citrique avec le paraformaldéhyde ou mieux par l'action de l'alcool chlorométhylrique $\text{Cl}.\text{CH}^2\text{OH}$ sur l'acide citrique à 130-140 degrés.

L'*Helmitol* constitue une poudre de petits cristaux incolores fondant à 163 degrés, soluble dans 7 parties d'eau.

(1) *Annales de MERCK*, p. 93, 1903.

(2) Brevets allemands, 129, 255 et 150.949.

Les alcalis, les carbonates alcalins, l'eau chaude le décomposent.

Prôné par les uns parce qu'il est susceptible de donner 2 fois plus de formol que l'uroformine et comme tel, doit avoir une action plus rapide sur l'urine, il est pour d'autres, d'action moins constante; pour Lyonnet (1) qui l'a étudié particulièrement, il ne présente aucun avantage pratique sur l'uroformine.

Mentionnons encore à propos de l'acide citrique le citro-silicate d'uroformine ou « Siline ».

Parmi les autres sels d'uroformine à acide organique proposés pour l'usage thérapeutique nous avons à signaler le Quinate et le Camphorate.

Le quinate d'hexaméthylènetétramine ou « Quinoformine » (2) a été proposé par Bardet pour combattre les rhumatismes et les affections calculeuses. On pourrait donner, jusqu'à 12 et 15 grammes de ce produit par jour.

Nous avons obtenu le quinate $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}^6\text{H}_5\text{N} \cdot \text{CO}^2\text{H} \cdot (\text{CH}_2)^6\text{N}^+$ en ajoutant à de l'acide quinique additionné de 6 parties d'alcool à 95°, une solution équimoléculaire d'hexaméthylènetétramine dissoute dans 3 parties d'eau. La solution hydro-alcoolique de quinate ainsi obtenue était évaporée dans le vide jusqu'à cristallisation.

On a ainsi des cristaux blancs solubles dans l'eau, employés aux doses de 2 à 4 grammes comme dissolvant de l'acide urique.

Le camphorate d'hexaméthylènetétramine connu aussi sous le nom de « amphotropine » de Meister Lucius et Brunning a pour formule : $\text{C}^8\text{H}^{14}(\text{CO}^2\text{H})^2 [(\text{CH}_2)^6\text{N}^+]^2$; c'est donc le résultat de la combinaison de 2 molécules d'uroformine avec une molécule d'acide camphorique bibasique.

Nous avons obtenu ce camphorate en ajoutant à une solution aqueuse saturée d'uroformine une solution concentrée d'acide camphorique dans l'alcool à 95°. Par l'évaporation dans le vide, le mélange laissait déposer une abondante cristallisation de camphorate d'uroformine sous forme d'une poudre cristalline, soluble dans l'eau et dans l'alcool.

(1) BOCQUILLON-LIMOUSIN. *Médicaments nouveaux*, p. 132, 1918-1919.

(2) BOCQUILLON. *Ibid.*, p. 239, 1918-1919.

(3) Voir : *Union Pharm.*, p. 293, 1914.

L'utilisation du camphorate comme désinfectant dans les maladies de l'appareil urinaire repose sur la propriété que possède le camphorate de dégager du formol en solution neutre ou même légèrement alcaline. L'acide camphorique possède des propriétés antiseptiques qui viendraient s'ajouter à celles de l'aldéhyde formique.

Combinaisons d'hexaméthylènetétramine et des sels de sodium d'acides organiques.

On a proposé aussi des combinaisons d'hexaméthylènetétramine avec sels de sodium d'acides organiques.

Cystopurine. — Uroformine + acétate de soude.



Cystazol. — Uroformine + benzoate de soude.

Myrmalyde. — Uroformine + formiate de soude.

Dans les combinaisons citées on a union de l'uroformine avec un sel de sodium neutre. Dans le formurol, au contraire, il y a union de l'uroformine avec un sel acide de sodium de l'acide citrique. Les fonctions acides libres restantes de l'acide citrique expliquent ici l'union d'hexaméthylènetétramine avec le citrate acide de sodium. $C^6H^7ONa.C^6H^{12}N^4$.

On a indiqué le procédé suivant de préparation de la cystopurine (1) $C^6H^{12}N^4. (Na C^2H^3O^2)^2 + 6H^2O$.

La dissolution de deux corps hexaméthylènetétramine et acétate de sodium pris en proportion convenable est évaporée dans le vide à la température de 45°; le sel double se sépare après concentration convenable Point de fusion : 115°. Substance blanche cristalline; une partie se dissout dans 0,9 d'eau, insoluble dans l'alcool.

En traitant ce produit par le chloroforme ou la benzine, il est possible de lui enlever la totalité de l'uroformine. D'après Zernick (1), ce n'est qu'un mélange de deux corps.

Nous avons mélangé deux solutions saturées aqueuses l'une d'uroformine, l'autre d'acétate de sodium dans les proportions

(1) *Ech. apot. zeit.*, p. 780, 1911; d'après *J. Ph. et chim.*, t. 2, p. 409, 1911.

de 1 molécule à 2 molécules et nous avons abandonné à la cristallisation dans le vide; en séparant les cristallisations successives, nous avons obtenu ainsi des fractions différentes comme aspect et comme composition. Le produit cystopurine ne peut donc être qu'un mélange des deux constituants, se déposant à la température de 45° dans le vide.

Nous avons eu un résultat identique avec le cystazol, prétendue combinaison d'uroformine et de benzoate de soude.

Dans ce cas, les fractions de cristallisation sont distinctes les unes des autres rien que par leur aspect.

L'association de formiate de soude à l'uroformine dans les proportions équimoléculaires, porte le nom de « Myrmalyde » (1).

Tous ces composés possèdent les propriétés des deux constituants.

(1) Cystopurine *Ann. MERCK.*, p. 192, 1909. *Pharm. Zeit.*, p. 180, 1907. V. BERGELL. *Centralblatt. I.*, p. 487, 1907.

CHAPITRE VI

DÉRIVÉS SUSCEPTIBLES DE RÉACTIONS DIVERSES DONNANT LIEU A LA DESTRUCTION DE LA MOLECULE. L'UROFORMINE ENVISAGÉE COMME AGENT DE SYNTHÈSE

Halogénoalcoylates d'hexaméthylènetétramine.

Les propriétés chimiques de l'hexaméthylènetétramine à peine connues amenèrent les chercheurs à l'employer comme agent de synthèse dans des réactions où devraient intervenir soit l'ammoniaque, soit le formol.

Le premier essai de ce genre est dû à Delépine (1) et a conduit ce savant à indiquer ainsi une méthode générale de préparation des amines primaires.

Les iodures alcooliques peuvent agir sur l'hexaméthylènetétramine pour donner des corps de formule $C^6H^{12}N^4RI$ dans lesquels une seule molécule de dérivé halogéné se fixe sur une molécule de base, par conséquent un seul atome d'azote d'hexaméthylènetétramine devient pentavalent. Ces combinaisons font donc ressortir le caractère de base tertiaire.

Il ne semble pas possible de fixer sur la base, sans altération de sa molécule, plus d'une molécule d'iodure alcoolique. Delépine, en effet, a essayé de fixer plusieurs molécules d'iodure sur l'hexaméthylènetétramine, en chauffant plusieurs heures un mélange d'hexaméthylènetétramine, d'iodure d'éthyle et d'alcool absolu. Il a obtenu ainsi les produits que la distillation sur la potasse change en bases gazeuses et en huile passant jusqu'à

(1) DELÉPINE. *Thèse Doct. Sc.*, p. 39, Paris, 1898.

300° qui sont probablement des dérivés d'une triazine et non de l'hexaméthylènetétramine.

Butlerow (1) avait signalé l'action de l'iodure d'éthyle et de l'iodure de méthylène, mais ne s'attacha pas à cette étude.

Wohl (2) s'occupe de cette question et prépare des combinaisons $C^6H^{12}N^4.CH^3I$, C^2H^5I , $1/2 CH^3I^2$.

Pour obtenir la combinaison de l'iodure alcoolique avec l'hexaméthylènetétramine on peut employer avec succès le procédé de Delépine (3) qui consiste à chauffer à reflux pendant plusieurs heures une solution chloroformique d'hexaméthylènetétramine avec 1 fois 1/4 à 1 fois 1/2 la quantité théorique du dérivé halogéné.

L'emploi du chloroforme a pour avantage d'abaisser la température d'ébullition et de ne pas dissoudre sensiblement le sel d'ammonium quaternaire; il n'y a qu'à l'essorer et à le laver pour l'avoir convenablement pur. Si, dans la préparation, la quantité de chloroforme est suffisante pour dissoudre complètement l'hexaméthylènetétramine, l'iodoalcoylate qui se forme n'entraîne pas avec lui de la base libre.

Les combinaisons de ce genre connues aujourd'hui sont très nombreuses.

Mlle Penanhoat (4) a étudié le rôle de diverses fonctions halogénées, primaire, secondaire et tertiaire, sur l'hexaméthylènetétramine. Dans ce but, elle a comparé l'action des iodures de butyle et a montré que seuls les iodures primaires $CH^3CH^2CH^2CH^2I$ et $\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} > CH - CH^2I$ se combinaient à l'hexaméthylènetétramine, l'iodure secondaire $CH^3CH^2CHI.CH^3$, et l'iodure tertiaire $\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} > C - I$ ne donnaient que de l'iodhydrate d'hexaméthylènetétramine.

Les autres dérivés halogénés secondaires et les dérivés halogénés tertiaires se conduisent de même, exception faite pour l'iodure d'isopropyle.

La différence de réactivité constatée entre les deux iodures

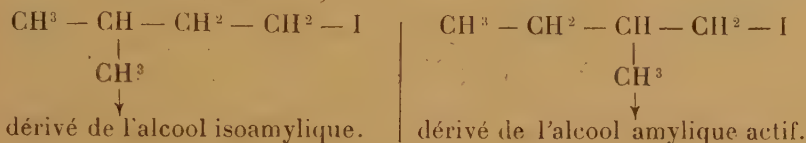
(1) BUTLEROW. *Ann. d. chem. und pharm.*, t. 115, p. 322, 1860.

(2) WOHL. *D. chem. G.*, t. 49, p. 1840, 1886.

(3) DELÉPINE. *Thèse Doct. Sc.*, p. 35, Paris, 1898.

(4) A. PENANHOAT. *Thèse Doct. Ph.*, p. 42, Paris, 1921.

primaires de butyle $\text{CH}^3\text{CH}^2\text{CH}^2\text{CH}^2\text{I}$ et $\begin{matrix} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{matrix} \rangle \text{CH} - \text{CH}^2\text{I}$ (ce dernier régissant moins bien que l'iodure normal) se retrouve avec les iodures de l'alcool amylique de fermentation, constitué par un mélange de :



Le dérivé actif qui présente une substitution sur le carbone voisin de celui qui supporte l'iode réagit moins bien que le dérivé iodé de l'alcool isoamylique. Il en résulte que l'on peut enrichir (1) un iodure préparé à partir de l'alcool commercial en iodure actif en faisant réagir ce mélange d'iodures alcooliques sur l'hexaméthylènetétramine.

Il existe d'autres halogénures d'ammonium quaternaires dérivés de l'uroformine. Parmi les combinaisons de ce groupe susceptibles d'emploi thérapeutique nous avons à signaler le bromoéthylate d'hexaméthylènetétramine $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4.\text{C}^2\text{H}^3\text{Br}$ décrit par Merck (2) sous le nom de Bromaline et constituant des lamelles incolores très solubles dans l'eau (1 partie dans 0,6 parties d'eau, et 1 partie dans 25 d'alcool à 90°).

Ce bromoéthylate peut donner un bibromure (3) très instable $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4.\text{C}^2\text{H}^3\text{Br}_2$.

Mlle A. Penanhoat (4) a également obtenu un bromure d'ammonium quaternaire acyclique avec le bromure de butyle normal et l'hexaméthylènetétramine $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4.\text{C}^4\text{H}^9\text{Br}$.

Elle a montré de plus la possibilité d'obtenir un chloro-n.-butylate d'hexaméthylènetétramine $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4.\text{C}^4\text{H}^9\text{Cl}$ non pas directement par l'action du chlorure de butyle, mais par double décomposition entre l'iode butylate et le chlorure d'argent :



Le chlorure obtenu est infiniment plus soluble que l'iodure ; il est même déliquescent.

(1) PENANHOAT. *Thèse Doct. pharm.*, p. 27, Paris, 1921.

(2) *Annales de MERCK*, p. 47, 1894. Nouveaux remèdes, p. 171, 1894.

(3) HOEHNEL. *Arch. d. pharm.*, t. 237, p. 692, 1899.

(4) PENANHOAT. *Thèse Doct. pharm.*, p. 27, Paris, 1921.

Non seulement on peut obtenir des combinaisons halogéno-alcoylates $C^6H^{12}N^4RX$ de l'hexaméthylènetétramine dans lesquelles peuvent varier l'halogène X ou le radical alcoolique R, mais encore ce dernier peut posséder d'autres fonctions. L'hexaméthylènetétramine jouit, en effet, d'un pouvoir très étendu de combinaison avec des dérivés halogénés plus ou moins variés.

C'est ainsi que M. Auger (1) a pu combiner l'hexaméthylènetétramine avec le chloroacétate de potassium, Bouriet (2) avec le monochloracétate d'éthyle et Locquin (3) avec le chloracétate de méthyle et le bromacétate de méthyle.

La condensation a pu être également obtenue avec des cétones halogénées (chlorées et iodées) par MM. Mannich et Hahn (4).

Littercheid et Timme (5) ont combiné l'hexaméthylènetétramine avec des éthers oxydes ou des éthers sels d'alcools halogénés.

On peut même aller plus loin et obtenir des sels d'ammonium quaternaires d'hexaméthylènetétramine avec des dérivés halogénés qui avaient déjà un caractère basique. C'est ainsi que Einhorn et Gottler (6) ont pu condenser l'hexaméthylènetétramine avec les acétamides halogénés. Avec le chloracétamide $CH^2Cl.CONH^2$ on obtient l'hexaméthylènetétramine chloracétamide $(CH^2)^6.N^4Cl.CH^2.CONH^2$. De nombreux sels quaternaires d'hexaméthylènetétramine et de dérivés halogénés de la série benzénique ont été préparés systématiquement par MM. Jacobs et Heidelberger (7) dans un but thérapeutique, celui de créer des bactéricides. Ces auteurs décrivent 60 combinaisons classées en 3 groupes.

1° Sels d'ammonium quaternaire de dérivés monohalogénés dont le type est chlorobenzylate $C^6H^{12}N^4.C^6H^5CH^2Cl$, modifié par des substitutions variées, savoir : l'emploi d'un noyau phényle substitué par du méthyle, du chlore, du brome, de l'iode,

(1) V. AUGER. *Bull. Soc. chim.* (3), t. 21, p. 5, 1899.

(2) P. BOURIET. *Bull. Soc. chim.* (3), t. 19, p. 1005, 1896.

(3) R. LOGQUIN. *Bull. Soc. chim.* (3), t. 23, p. 661, 1900.

(4) MANNICH et HAHN. *D. ch. g.*, t. 44, p. 1542, 1911.

(5) LITTERCHEID et TIMME. *Lieb. ann. chim.*, t. 334, p. 16, 1904.

(6) A. EINHORN et M. GOTTLER. *Id.*, t. 361, p. 150, 1908.

(7) W. JACOBS et M. HEIDELBERGER. *Journ. of Biol. chim.*, t. 20, p. 685, 1915 et t. 21, p. 108.

du nitrogène, du cyanogène, du méthoxyle, de l'éthoxyle, de l'acétyle, de l'aminoacétyle, du méthylènedioxy, voire des oxhydrides, des carboxyles libres ou éthérifiés, et même des fonctions aldéhydiques, ces substituants peuvent être en positions variées, être simples ou multiples, en tout 47 combinaisons.

2° Sels d'ammonium quaternaire des dérivés monohalogénés chlorés ou iodés de la benzylacétamide comme $\text{Cl}^1\text{CH}^2\text{CO.NH} - \text{CH}^2\text{.C}^6\text{H}^3$ substitués diversement, en tout 10 dérivés.

3° Sels d'ammonium quaternaire plus complexes qui sont les combinaisons avec l'éther éthylique de l'acide chloracétylaminoéthylbenzoïque avec le dérivé diéthylaminé du précédent, et enfin avec l'amide chloracétylméthylbenzoïque.

Propriétés des halogénoalcoylates d'hexaméthylènetétramine.

Ces combinaisons ont pour formule générale $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4\text{RI}$.

Ces corps ont toutes les propriétés des sels ammonium quaternaires proprement dits; ils s'éloignent cependant de ceux-ci au point de vue chimique, à cause de l'instabilité propre du squelette carboné de l'hexaméthylènetétramine.

Ils ont une solubilité facile dans l'eau, faible dans l'alcool, nulle dans l'éther et peuvent être précipités de leur solution aqueuse par les alcalis concentrés.

Ces combinaisons sont susceptibles de donner de nouveaux dérivés par combinaison avec l'iode, le brome, le chlorure de mercure, l'iodure de bismuth et de potassium, etc.

Ce sont en un mot des réactions d'alcaloïdes.

Delépine a (1) pu préparer un iodure d'iodoéthylate $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4\text{.C}^2\text{H}^3\text{I.I}^{16}\text{H}^2\text{O}$ fusible à 67° et plusieurs iodures d'iodoalcoylates (2), composés cristallisés, de couleur verdâtre de formule $\text{C}^6\text{H}^{12}\text{N}^4\text{.RI.I}^3$.

Mlle Penanhoat, élève de ce savant, a pu obtenir également des dérivés iodés bien définis avec l'iodo-n-butylate d'hexaméthylènetétramine et répondant aux formules.



(1) DELÉPINE. *Bull. Soc. chim.*, t. 13, p. 355, 1895. *Thèse D. es-sciences*, p. 32 Paris, 1898.

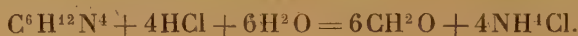
(2) DELÉPINE, *Thèse*, p. 37, Paris, 1898.

Au moyen d'une solution aqueuse d'acide picrique, on peut même avoir du picrate; c'est ainsi que Einhorn et Pretner ont transformé l'iodométhylate en picrate de formule :

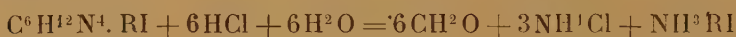


L'action des acides sur les sels d'ammonium d'hexaméthylènetétramine a conduit Delépine (2) à une nouvelle méthode de préparation des amines primaires.

Puisque l'acide chlorhydrique détruit l'hexaméthylènetétramine selon l'équation



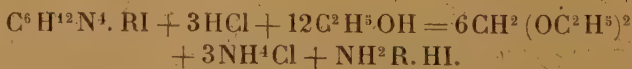
il était rationnel, en effet, de se demander si, en agissant sur les alcoylates halogénés, il ne les détruirait pas d'une façon analogue.



Cette réaction devra se produire, si l'action hydratante ne porte pas sur la fraction $\begin{matrix} & R \\ & \diagup \quad \diagdown \\ N & \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & I \end{matrix}$ constitutive du sel d'am-

monium pour en séparer le groupement RI; elle aura lieu si ce groupement est plus solidement lié à l'azote que les CH^2 de l'hexaméthylènetétramine. C'est ce que l'expérience vérifie : le reste R entraîne avec lui l'atome d'azote qui lui est attaché et les corps engendrés de formule générale NH^2RI ne sont autres que les sels d'amines primaires.

La réaction s'effectue mieux si, au lieu de faire la décomposition en milieu aqueux, on opère en milieu alcoolique; on accélère ainsi le départ de l'aldéhyde formique sous forme de formal diéthylique.



Cette méthode présente une assez grande généralité, l'hydrolyse de combinaisons d'hexaméthylènetétramine avec des dérivés

(1) EINHORN et PRETNER. *Lieb. ann.*, t. 334, p. 210-231, 1904.

(2) DELÉPINE. *Thèse D. es-sc.*, p. 39, Paris, 1898.

halogénés complexes déjà cités, a permis de préparer des aminoacides, des aminoéthers, des aminocétones.

Les éthers acétiques halogénés sont ainsi transformés en glycines $\text{CH}_2\text{Cl} - \text{CO}^2\text{C}^6\text{H}^5 \rightarrow \text{H}^2\text{N} - \text{CH}_2\text{CO}^2\text{C}^6\text{H}^5$

Le principe de ces méthodes est le même; elles ne diffèrent que par des détails.

Lorsqu'on soumet comme l'a fait Wohl (1) les iodoalcoylates en solution aqueuse ou alcoolique à l'action de l'oxyde d'argent qui devrait les transformer en hydrates d'ammonium quaternaires, on obtient bien une liqueur à réaction alcaline, mais l'hydrate d'ammonium formé tout d'abord se détruit ensuite et l'on voit apparaître comme produits ultimes de la transformation l'amine correspondant au radical alcoolique et l'hexaméthylènetétramine.

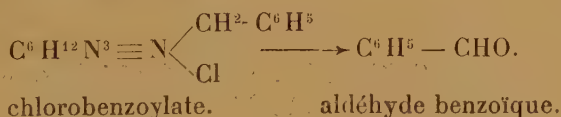
L'action des alcalis ébauchée par Wohl a été reprise par Hock (2), et ce dernier a pu obtenir des bases qui sont des dérivés alcoylés $\text{C}^3\text{H}^{11}\text{N}^4\text{R}$ de la pentaméthylènetétramine.

Sous l'action de la chaleur, ces bases se décomposeraient en donnant naissance à de l'ammoniaque, de l'hexaméthylènetétramine et des trialcoyltriméthylènetriamines.



Quelquefois, les produits d'addition tels que les halogénoalcoylates d'hexaméthylènetétramine se décomposent en donnant naissance à des produits non azotés.

Sommelet (3) a montré, en effet, que les produits d'addition que forment avec l'hexaméthylènetétramine des dérivés halogénés du groupe du chlorure de benzyle donnent l'aldéhyde correspondant au dérivé halogénoalcoolique par simple ébullition de leur solution aqueuse.



(1) WOHL. *D. Ch. G.*, t. 19, p. 1840, 1886.

(2) HOCK. Brevet allemand, n° 139, 394.

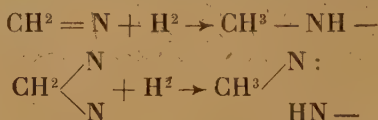
(3) M. SOMMELET. *C.R. Ac. sc.*, t. 157, p. 852, 1913 et *Bull. Soc. chim.*, t. 43, p. 1085, 1913, t. 47, p. 82, 1915, t. 23, p. 92, 1918.

Le rendement en aldéhyde benzoïque est de 70 à 80 p. 100 de la théorie.

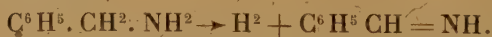
M. Deroux (I), élève de M. Sommelet, a généralisé cette réaction et a obtenu des aldéhydes de faible poids moléculaire mais avec de moins bons rendements. Dans ce but, il a préparé les iodo-n.-propylate, n.-butylate, n.-amylate, isoamylate, isohexylate, n.-octylate, n.-nonylate, phénoéthylate, phéno-propylate d'hexaméthylènetétramine et a obtenu des aldéhydes correspondants par décomposition de ces iodoalcoylates.

Pour expliquer la formation de l'aldéhyde benzoïque à partir du chlorobenzylate d'hexaméthylènetétramine, Sommelet admet que le premier effet de l'action de l'eau bouillante est une hydrolyse complète du chlorobenzylate, d'où résulterait la mise en liberté de benzylamine, d'ammoniaque et d'aldéhyde formique; il y aurait ensuite recombinaison de deux derniers composés avec apparition des produits où peuvent exister des groupements (bases méthyléniques) $\text{CH}^2 = \text{N} -$ ou $\text{CH}^2 \begin{smallmatrix} \text{N} = \\ \text{N} = \end{smallmatrix}$

Ces groupements doués d'une affinité spéciale pour l'hydrogène pourraient s'hydrogéner dans l'un des deux sens :



aux dépens de la benzylamine présente qui passerait en même temps à l'état d'imine :



Suivant cette manière de voir l'aldéhyde benzoïque résulterait finalement de l'hydrolyse de l'imine ainsi engendrée :



On a pu mettre en évidence, comme produits accessoires de la réaction, l'hexaméthylènetétramine et son iodométhylate, probablement accompagnés de bases méthyléniques ($\text{CH}^2 = \text{NR}^3$).

Les deux premiers composés sont des produits de nouvelle formation et l'hexaméthylènetétramine isolée ne résulte pas

(1) E. DEROUX. *Thèse Doct. pharm.*, p. 33, Paris, 1920.

d'une dissociation de l'iodoalcoylate employé. La décomposition du sel s'accompagne, en effet, d'une mise en liberté d'aldéhyde formique et d'ammoniaque, qui redonnent de l'hexaméthylènetétramine constatée finalement et qui existe en totalité ou en partie à l'état d'iodhydrate. C'est ce dernier qui, par ébullition de sa solution aqueuse passe à l'état d'iodométhylate.

Combinaisons moléculaires avec d'autres dérivés halogénés.

L'hexaméthylènetétramine possède aussi la propriété de donner lieu facilement à la production de combinaisons moléculaires avec l'iodoforme (1) et le chloral (2), mais ces combinaisons sont peu stables et régénèrent leurs constituants sous l'influence du réactif.

On ne peut pas les comparer aux produits de l'union de l'uroformine aux dérivés halogénés, qui se dédoublent sous l'action du réactif, suivant des processus tout différents sans jamais reformer à la fois l'hexaméthylènetétramine et le dérivé halogéné générateur.

On a proposé sous le nom d'Iodoformine un composé que l'on peut obtenir au moyen d'une solution d'hexaméthylènetétramine à 1/14 dans l'alcool absolu et d'une solution alcoolique d'iodoforme, les deux constituants étant dans les proportions moléculaires. Le produit séché $C^6H^{12}N^4.CHI^3$ constitue une poudre blanche, inodore, contenant 75 p. 100 d'iodoforme, se colorant légèrement à la lumière, insoluble dans l'eau et fondant avec décomposition à 178°.

Le même produit peut être obtenu par l'action de l'hexaméthylènetétramine sur l'iodométhylate d'hexaméthylènetétramine en présence d'acétate d'amyle.

La combinaison avec le chloral répond à la formule $(CHI^2)^4N^4.CCl^3CHO.2H^2O$; elle est très soluble dans l'eau et l'alcool. L'acide chlorhydrique donne de l'aldéhyde formique et la soude met en liberté le chloroforme.

Le bromal se comporte de la même façon que le chloral.

(1) A. EICHENGRUN. Brevets allemands, n° 87.812 et 89.243.

(2) MEISTER LUCIUS et BRÜNING. Brevet allemand, n° 87.933.

CHAPITRE VII

COMBINAISONS DE L'HEXAMÉTHYLÈNETÉTAMINE AVEC DES COMPOSÉS PHÉNOLIQUES

Combinaisons de l'uroformine avec les monophénols.

L'hexaméthylènetétramine a une grande aptitude à réagir avec les divers phénols.

Moschatos et B. Tollens (1) ont décrit plusieurs combinaisons de l'hexaméthylènetétramine avec les phénols, obtenus en faisant réagir les solutions aqueuses des divers phénols et de la base.

L'étude de ces mêmes combinaisons phénoliques a été reprise et complétée par Bouchereau (2) qui a fait connaître de nouvelles combinaisons diphénoliques.

Vis-à-vis des phénols, l'hexaméthylènetétramine se comporte comme bibasique et donne souvent des combinaisons à deux molécules de phénol pour une molécule de base. Il en est ainsi pour le phénol, de même que pour ses dérivés chlorés. D'autres monophénols tels que les crésols, les naphthols, l'eugénol, l'iso-eugénol, le gaïacol donnent encore des composés du même genre à condition de se placer pour l'obtention de certains d'entre eux en milieu alcoolique.

Ces combinaisons sont bien cristallisées et répondent donc à la formule générale $2.R.OH(CH_2)^6.N^{\frac{1}{2}}$ (R = radical phénolique) qui ne préjuge en rien du mode d'union du phénol avec la molécule basique.

Ces combinaisons biphénoliques sont stables à la chaleur et peuvent dériver quelquefois de combinaisons triphénoliques.

(1) MOSCHATOS et TOLLENS. *Ann. der. chem.*, t. 272, p. 271; 1892.

(2) P. BOUCHEREAU. *Thèse Doct. Ph^o*, p. 22, Paris, 1917.

C'est ainsi que le phénol ordinaire en solution aqueuse ajouté à une solution d'uroformine *donne à froid* une combinaison cristalline par un triphénate.



Cette combinaison se dissocie en *solution aqueuse à chaud* et la substance qui cristallise par refroidissement est constituée par le diphénate qui représente la combinaison stable.

Si on ajoute à froid du phénol en excès à une solution concentrée d'uroformine, on obtient un précipité de fines aiguilles soyeuses de triphénate. Quel que soit l'excès de phénol, il est impossible d'obtenir un tétraphénate d'hexaméthylènetétramine qui correspondrait aux quatre atomes d'azote de cette base.

Lorsqu'on vient à chauffer l'uroformine on constate qu'elle se sublime partiellement en ne se décomposant que très faiblement et en dégageant non pas de l'ammoniaque, mais des produits à odeur pyridique. Si on vient à chauffer les combinaisons phénoliques dans les mêmes conditions, l'affinité de l'aldéhyde formique se manifeste pour les phénols : de l'ammoniaque se dégage, il se forme des dérivés méthyléniques du phénol qui se condensent en donnant des produits résineux analogues aux produits industriels obtenus par l'action directe de l'aldéhyde formique sur le phénol.

Nous voyons donc que l'affinité du phénol pour le formol est suffisante pour dissocier l'hexaméthylènetétramine, qui ne s'était montrée hydrolysable que par les acides à chaud.

On voit un certain contraste entre ces deux genres d'hydrolyse. Tandis que les phénates chauffés dégagent de l'ammoniaque, l'hydrolyse des sels d'uroformine, au contraire dégage de l'aldéhyde formique en raison de l'affinité plus grande de l'acide du sel pour les substances azotées basiques (ammoniaque et méthylamine).

Les combinaisons phénoliques de l'uroformine n'ont pas reçu encore beaucoup d'applications thérapeutiques.

Le diphénate semble cependant intéressant à ce point de vue.

Tiffeneau et Bouchereau (1) ont remarqué l'absence de caus-

(1) BOUCHEREAU. *Thèse Doct. Ph.*, p. 22, Paris, 1917.

TIFFENEAU et BOUCHEREAU. *Soc. thérapeutique*, 8 Déc. 1920, sur le *Diphénate d'uroformine*.

ticité dans cette combinaison avec l'uroformine, quoique le noyau phénolique ne soit en rien modifié. Or, l'emploi du phénol est limité par suite de cette action caustique énergique.

Le diphénate, au contraire, peut séjourner sur une muqueuse sans produire de brûlure, ce dont il est facile de s'assurer en déposant sur la langue quelques parcelles du diphénate qui ne laissent qu'une sensation chaude sucrée.

La toxicité du diphénate par rapport au phénol est théoriquement 2 fois inférieure; il ne contient d'ailleurs que 57 p. 100 de phénol.

Des essais sur des lapins ont montré que l'on pouvait administrer par voie hypodermique, sans que l'animal ne manifesta aucun trouble 0 gr. 35 à 0 gr. 40 par kilogramme d'animal.

La même dose de phénol produit de l'hypothermie.

Les mêmes auteurs font remarquer que le diphénate d'hexaméthylènetétramine, même en solution concentrée, ne coagule que très faiblement les matières albuminoïdes. Cette coagulation est nulle si la solution de diphénate est faite dans du sérum physiologique.

L'action antiseptique établie comparativement sur les principales espèces bactériennes a montré à Tiffeneau et Bouche-reau (1) que le diphénate a une action antiseptique 2 fois plus forte que le phénol qu'il renferme.

Il est possible que ce renforcement du pouvoir antiseptique soit dû à l'uroformine qui, dans plusieurs expériences des mêmes auteurs, s'est montrée, seule, un antiseptique puissant.

Le diphénate d'uroformine se présente en magnifiques aiguilles brillantes fondant à 170° solubles dans 16 parties d'eau froide, 4 parties d'eau bouillante, dans son poids d'alcool à 90°, insoluble dans l'éther anhydre, soluble dans l'acétone et la glycérine.

Des combinaisons d'uroformine et de gaïacol ont été utilisées en thérapeutique sous le nom d'Hexamécol. La Maison Hoffmann La Roche et Cie (1) a pris un brevet pour la préparation d'un di-et d'un trigaiacolate. Ces composés s'obtiennent en ajoutant du gaïacol à une solution aqueuse concentrée d'uroformine

(1) *Munch. Med. Woch.*, p. 1.242, 1911.

ou en ajoutant à chaud une solution de formol à une solution ammoniacale de gâïacol. En opérant en solution alcoolique, on facilite la préparation de ces composés.

Ceux-ci ont été proposés comme antiseptiques pour saupoudrer les plaies, ou en frictions dans les douleurs consécutives à la pleurésie.

Combinaisons de l'uroformine avec les polyphénols.

Ce sont des produits bien définis, mais correspondant moins régulièrement à la double basicité de l'hexaméthylènetétramine.

Une de ces combinaisons a été proposée en thérapeutique sous le nom d'hétraline (1) ou de dioxybenzolhexaméthylènetétramine $C^6H^{12}N^4$, $C^6H^4(OH)^2$ pour combattre les affections gonorrhéiques.

On l'obtient en mélangeant en proportion équimoléculaire deux solutions aqueuses concentrées; l'une d'uroformine, l'autre de résorcine. Le mélange doit être fait à froid; le produit cristallise de suite en cristaux incolores se teintant très légèrement en rose par la lumière. Si l'on chauffe au B. M. les eaux-mères de la préparation, on constate une coloration très rapide en rouge brun, on obtient un produit résineux nullement comparable au précédent. Le même résultat s'obtiendrait si on effectuait au B. M. le mélange de deux solutions de résorcine et d'uroformine on aurait coloration du liquide sans cristallisation.

Ce composé uroformine résorcine a été étudié également par Moschatos et Tollens et par Bouchereau (2). Il est soluble dans l'eau, dans l'alcool. Il est décomposé par l'eau bouillante.

Sa solution aqueuse acidulée par l'acide sulfurique dilué cède à l'éther la résorcine, que l'on peut ainsi extraire et peser après dessiccation à 100°.

Résorcine calculée : 44 p. 100.

— trouvée : 42,44 p. 100.

(1) *Ann. MERCK*, p. 99, 1903.

(2) Voir BOUCHEREAU. *Thèse Doct. en ph^{ie}*, p. 34, Paris, 1917.

Combinaisons de l'hexaméthylènetétramine avec les acides phénols.

L'influence de la fonction acide dans la molécule à fonction phénol se manifeste dans l'action de ces composés sur l'hexaméthylènetétramine; on n'obtient plus des composés à plusieurs molécules de phénol, mais suivant les conditions opératoires, ils donnent par leur fonction acide des sels simples ou doubles.

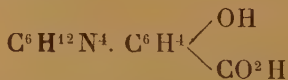
Par exemple, l'acide salicylique donne un salicylate simple d'hexaméthylènetétramine.

En présence d'ammoniaque on peut avoir un salicylate double d'ammonium et d'hexaméthylènetétramine qui peut d'ailleurs s'obtenir directement lorsqu'on fait réagir en milieu aqueux à chaud l'acide salicylique sur l'hexaméthylènetétramine par suite d'une décomposition d'une partie de la base en ammoniaque et aldéhyde formique.

Un dérivé du phénol à caractère acide se comporte comme les acides phénols proprement dits. L'acide picrique donne en effet, non seulement le picrate d'hexaméthylènetétramine, mais le picrate double d'ammonium et d'hexaméthylènetétramine, suivant le processus indiqué ci-dessus; car dans le mélange d'hexaméthylènetétramine à une solution chaude d'acide picrique, on perçoit une odeur nette de formol qui résulte de la décomposition partielle de l'hexaméthylènetétramine en même temps qu'il se forme du picrate d'ammonium.

Les combinaisons de l'uroformine avec les acides phénols proposées pour un usage thérapeutique sont assez nombreuses.

La *Saliformine* (1) est le salicylate d'hexaméthylènetétramine



c'est une poudre blanche, cristalline, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool, saveur aigrette agréable.

Ce salicylate s'obtient en mélangeant une solution alcoolique au 1/3 d'acide salicylique et une solution aqueuse au 1/2 d'uro-

(1) *Ann. MERCK*, p. 137, 1896.

formine et en faisant évaporer à l'air libre, ou dans le vide, ou à une température de 25°.

Il faut bien se garder d'ajouter de l'acide salicylique à une solution chaude aqueuse d'uroformine, ou encore d'évaporer la solution de salicylate d'uroformine au bain-marie. En opérant ainsi, on a un dégagement d'aldéhyde formique et le produit formé est un salicylate double d'ammonium et d'uroformine que l'on distingue du salicylate d'hexaméthylènetétramine par un alcali qui en dégage l'ammoniaque.

Quelles que soient les précautions prises le produit est légèrement coloré en jaune. Keulemans (1) indique qu'on arrive à un produit irréprochable en triturant au mortier 250 grammes d'uroformine auxquels on ajoute 265 grammes d'acide salicylique.

Le mélange finement pulvérisé est trituré jusqu'à ce qu'il soit transformé en poudre fine.

Nous avons pu constater qu'un tel mélange se comporte exactement de la même façon que le salicylate préparé par cristallisation.

Le salicylate d'uroformine a été indiqué comme antiseptique des voies urinaires.

Dans le même but on a proposé sous le nom d'HEXAL (2) un dérivé de l'acide sulfosalicylique.

Le sulfosalicylate d'uroformine $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot (\text{SO}_3\text{H})\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})(\text{CO}_2\text{H})$ se prépare par l'action d'une solution alcoolique d'acide sulfosalicylique sur une solution aqueuse d'hexaméthylènetétramine. Il constitue une poudre blanche, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

Avec l'acide gallique, l'uroformine donne également un sel que l'on désigne dans le commerce sous le nom de GALLOFORMINE et s'obtient dans les mêmes conditions expérimentales indiquées à propos du salicylate.

Il faut éviter l'action de la chaleur, car vers 50°-60°, il se formerait un sel double ammoniacal comme dans le cas de l'acide salicylique.

Enfin, comme combinaison d'un acide phénol complexe, il

(1) KEULEMANS. *Apot. Zeit.*, p. 158, 1914.

(2) *Apot. Zeit.*, 3^e édit., p. 259, 1913.

me reste à citer le tannate connu sous le nom de TANNOPINE (1) ou de TANNON.

Nous avons vu que le tanin précipitait l'hexaméthylènetétramine à la manière d'un alcaloïde et que c'était une caractéristique de ce composé.

Ce produit de condensation utilisé en thérapeutique comme antiseptique et astringent, se prépare en mélangeant les solutions des deux produits en proportion moléculaire. Il suffit de recueillir, laver et sécher le précipité obtenu.

Dans tous ces dérivés, il est facile de mettre en évidence les constituants au moyen de leurs réactions classiques. (Fell, etc.).

(1) K. Höck, *Pharm. Zeit.*, 46, p. 868, 1900.

CHAPITRE VIII

FORMULE ET CONSTITUTION DE L'HEXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE OU UROFORMINE

Poids moléculaire. — Formule brute.

Tollens (1) qui s'est fort occupé de l'hexaméthylènetétramine en avait pris la densité de vapeur et avait trouvé presque le chiffre théorique répondant à la formule en C^6 .

Les expériences cryoscopiques de Moschatos et Tollens (2) leur donnèrent des chiffres de 121 plus rapprochés de la formule $C^6H^{12}N^4 = 140$ que de la formule plus simple proposée par Trillat et Fayollat (3) $C^3N^6N^2 = 70$.

Delépine (4) en faisant la détermination cryoscopique en milieu acétique et le plus rapidement possible de façon à obtenir le poids moléculaire correspondant à une solution immédiate a eu un résultat concordant parfaitement avec la formule en C^6 .

Delépine a montré de plus que le poids moléculaire déterminé par le cryoscopie était d'autant plus faible qu'il y avait plus longtemps que la solution était effectuée. Cet abaissement de la grandeur moléculaire du produit est due en grande partie à la destruction d'une portion de la base en ses générateurs.

L'équation de décomposition.



(1) TOLLENS. *Bull. Soc. chim.*, 44, p. 529, 1885. *D. chem. G.*, t. 17, p. 653.

(2) MOSCHATOS et TOLLENS. *Bull. Soc. chim.*, t. 10, p. 957, 1893.

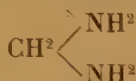
(3) TRILLAT et FAYOLLAT. *Bull. Soc. chim.*, t. 11, p. 22, 1894.

(4) DELÉPINE. *Thèse D. es-Sciences*, p. 15, Paris, 1898.

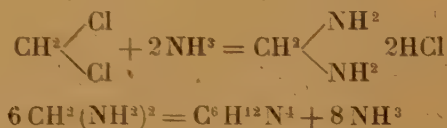
montre qu'une molécule d'hexaméthylènetétramine en donne 10 par sa destruction.

Constitution.

La formule brute de l'hexaméthylènetétramine $(\text{CH}^2)^6\text{N}^4$ nous montre que l'action de l'ammoniaque sur l'aldéhyde formique ne conduit pas à la diamine correspondante, c'est-à-dire le composé dans lequel l'oxygène bivalent serait remplacé par deux groupes aminogènes monovalents NH^2 , c'est-à-dire :



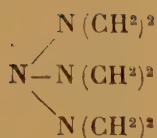
Toutes les tentatives faites pour obtenir ce corps ont conduit à la formation d'hexaméthylènetétramine. Dans les circonstances où la diamine devait prendre naissance, il y avait perte d'ammoniaque, ce qui modifiait le résultat.



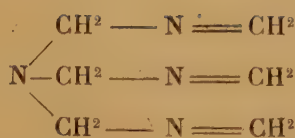
C'est ainsi que Delépine (1) par action de l'ammoniaque sur le chlorure de méthylène CH^2Cl^2 ou le chlorobromure de méthylène a obtenu justement l'hexaméthylènetétramine, accompagné d'halogénures d'ammonium.

Pour développer la formule de l'hexaméthylènetétramine, il faut répartir les 10 groupes qu'elle contient CH^2 et N^4 et les assembler deux à deux: cela peut donc prêter à beaucoup de combinaisons. De là, le grand nombre de formules de constitution proposées, chaque auteur n'exprimant qu'un petit nombre de faits. Nous nous contenterons de reproduire ici les diverses formules proposées sans entrer dans les considérations qui militent en faveur de l'une ou de l'autre de ces formules.

(1) DELÉPINE. *Thèse Doct. es-Sciences*, p. 9, Paris, 1898.



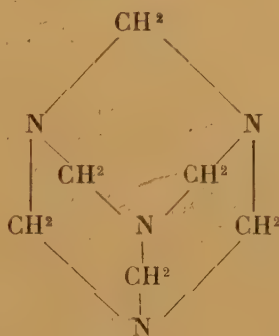
Formule de Butlerow.



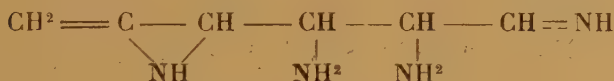
Formule Lösekann, Cambier et Brochet.



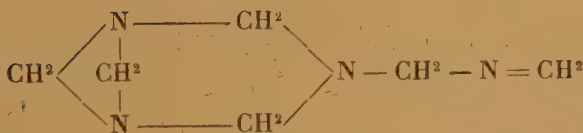
Formule de Van't Hoff et Delépine.



Formule de Duden et Scharff.



Formule de G. Cohn.



Deuxième formule de Delépine.

CONCLUSIONS

I. — Découverte par un élève de Wurtz, préparée et étudiée par des Français, l'hexaméthylènetétramine ou Uroformine n'est adoptée par la faveur médicale qu'après une savante publicité organisée par les Allemands et à leur profit.

II. — L'hexaméthylènetétramine est le dérivé aminé de l'aldéhyde formique le plus simple des aldéhydes que nous connaissons et le premier terme de la série des aldéhydes gras en chimie organique. En raison même de la simplicité de sa molécule, l'aldéhyde formique CH_2O , possède des propriétés bien spéciales qui ne se retrouvent pas dans les homologues de la série (a. éthylique, a. propylique, etc.). Il en résulte que son dérivé aminé, l'hexaméthylènetétramine ou Uroformine a également une allure tout à fait particulière qu'on ne rencontre pas dans les autres dérivés aminés des aldéhydes. C'est en chimie organique, un corps unique en son genre.

III. — De cet exposé ressort la grande facilité que possède l'Uroformine d'entrer en jeu dans les combinaisons chimiques. Cette grande affinité chimique tient, d'une part à la molécule elle-même de l'Uroformine qui se conduit comme un alcaloïde, d'autre part à celle de ses constituants qui peuvent être aisément régénérés par dissociation ou par l'action des acides dans des conditions déterminées. On a, par là même, la double explication de l'action physiologique propre de l'Uroformine, et de son action antiseptique et microbicide.

Ces propriétés font de l'hexaméthylènetétramine ou Uroformine un médicament universellement connu, adoptée par la

pharmacopée officielle française et d'un emploi journalier dans la pratique médicale.

L'Uroformine n'est pas toxique et est très bien tolérée par l'organisme. Son action diurétique bien établie l'a imposée dans les diathèses uriques, la lithiase rénale, la goutte, le rhumatisme, etc. Et son action antiseptique et microbicide explique son efficacité dans toutes les infections primitives ou secondaires de l'appareil urinaire, de la fièvre typhoïde, de la grippe infectieuse, encéphalites, septicémies, etc.

IV. — Au cours de cette étude, nous avons eu l'occasion de vérifier de nombreuses propriétés de l'hexaméthylènetétramine (Uroformine). Nous pouvons affirmer que les cas d'intolérance signalés, comme aussi probablement des insuccès thérapeutiques dans certains cas bien déterminés, sont dûs à l'emploi d'un produit impur ou de conservation défectueuse, caractérisée généralement par une odeur de marée, due à la formation d'amines méthylées.

V. — Fosse a constaté que l'oxydation de l'hexaméthylènetétramine par le permanganate de potassium en milieu alcalin conduisait à l'acide cyanhydrique, puis à l'acide cyanique et finalement au cyanate d'ammoniaque et à l'urée. Nous avons cherché à obtenir le premier terme de cette série, que Fosse n'avait pas réussi à mettre en évidence, en utilisant l'acide nitrique en présence d'azotate d'argent; celui-ci est susceptible, d'après Douris et Wirth, de capter l'acide cyanhydrique au fur et à mesure de sa formation. L'oxydation ne nous a pas conduit au résultat désiré.

VI. — L'hexaméthylènetétramine, substance basique, donne un grand nombre de combinaisons salines proposées en thérapeutique. Nous avons étudié les moyens d'obtenir ces dérivés et nous avons montré que pour les sels, la préparation doit être faite dans des conditions telles qu'il n'y ait pas dissociation de l'hexaméthylènetétramine sous l'action des acides employés.

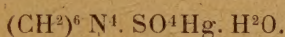
Sinon l'affinité de l'acide pour l'ammoniaque s'exerce, il y a dégagement de formol, et le sel d'Uroformine est souillé du sel ammoniacal de l'acide correspondant.

Il est facile de mettre en évidence cette impureté en se basant sur la propriété que possède l'uroformine d'être stable en milieu alcalin. En effet, en chauffant le produit avec un alcali, le dégagement d'ammoniaque provient du sel ammoniacal et non de l'hexaméthylènetétramine. Dans cette série, nous avons décrit un sel nouveau, le benzoate d'Uroformine de formule $(\text{CH}_2)^6 \text{N}^4 \cdot \text{C}^6 \text{H}^5 \text{CO}^2 \text{H}$

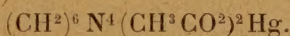
Nous avons constaté, d'autre part, que certains composés désignés sous des noms ronflants, n'étaient que de simples mélanges et non des combinaisons chimiques définies.

VII. — L'hexaméthylènetétramine possède une grande aptitude à former des sels doubles; cette aptitude est si bien établie, qu'elle a été utilisée pour fixer des sels métalliques instables.

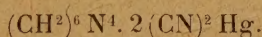
Nous avons donné les raisons qui nous ont conduit à étudier en particulier les sels doubles mercuriques de l'Uroformine et nous avons augmenté le nombre des dérivés connus en décrivant le sulfate double de mercure de l'Uroformine.



l'acétate double de mercure et d'Uroformine



ainsi que le cyanure double de mercure et d'Uroformine



VIII. — Nous nous sommes longuement étendus sur l'action des dérivés halogénés organiques sur l'Uroformine et avons fait ressortir le rôle d'agent de synthèse de l'Uroformine en chimie organique établi surtout par MM. Delépine et Sommelet. Nous avons montré également l'intérêt de quelques-unes des nombreuses combinaisons phénoliques de l'hexaméthylènetétramine.

IX. — Enfin l'association de l'Uroformine à certains médicaments dans les cas particulièrement choisis où l'on n'a pas à craindre la décomposition en formol et ammoniaque montre un rôle thérapeutique intéressant de l'Uroformine. Ainsi l'associa-

tion moléculaire iodoforme-Uroformine constitue un produit antiseptique, participant des propriétés de deux constituants et ne présentant pas l'odeur si désagréable de l'iodoforme; or, nul n'ignore que cette odeur est un obstacle à l'emploi de ce dernier médicament. Comme l'ont montré MM. Tiffeneau et Bouchereau, le diphénate d'Uroformine possède des propriétés antiseptiques supérieures à celles du phénol et la causticité de ce dernier a totalement disparu. L'Uroformine nous paraît devoir exercer un rôle de même nature vis-à-vis de l'action corrosive des sels de mercure.

Vu :

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
Nancy, le 23 Novembre 1921.

BRUNTZ

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Nancy,
Nancy, le 23 Novembre 1921,

CH. ADAM

Membre de l'Institut.

